

⑯ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑯ Offenlegungsschrift
⑯ DE 44 38 021 A 1

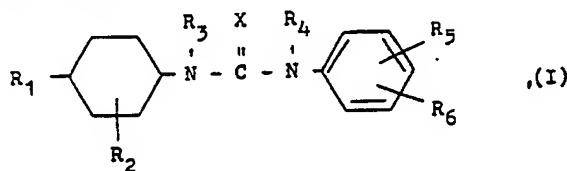
⑯ Int. Cl. 6:
C 07 C 275/28
C 07 C 275/30
C 07 C 275/26
C 07 C 275/34
C 07 C 335/16
C 07 C 273/18
C 07 D 295/135
A 61 K 31/17

⑯ Anmelder:
Dr. Karl Thomae GmbH, 88400 Biberach, DE

⑯ Erfinder:
Hurnaus, Rudolf, Dipl.-Chem. Dr., 88400 Biberach, DE; Maier, Roland, Dipl.-Chem. Dr., 88400 Biberach, DE; Müller, Peter, Dipl.-Chem. Dr., 88441 Mittelbiberach, DE; Woitun, Eberhard, Dipl.-Chem. Dr., 88400 Biberach, DE; Mark, Michael, Dr., 88400 Biberach, DE; Eisele, Bernhard, Dipl.-Chem. Dr., 88400 Biberach, DE; Budzinski, Ralph-Michael, Dipl.-Biol. Dr., 88400 Biberach, DE; Hallermayer, Gerhard, Dipl.-Chem. Dr., 88437 Maselheim, DE

⑯ Neue Phenylharnstoffe, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und Verfahren zu ihrer Herstellung

⑯ Die Erfindung betrifft neue Phenylharnstoffe der allgemeinen Formel I



in der
R₁ bis R₆ und X wie im Anspruch 1 definiert sind, und deren Säureadditionssalze, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine starke Hemmwirkung auf die Cholesterolsynthetase, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und Verfahren zu ihrer Herstellung.

DE 44 38 021 A 1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

BUNDESDRUCKEREI 03.96 602 018/85

32/34

AJ

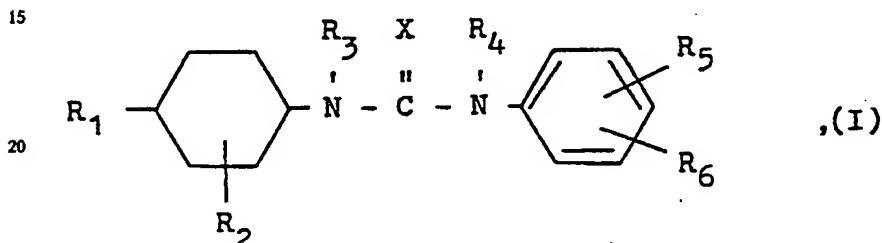
Beschreibung

Die Erfindung betrifft neue Phenylharnstoffe, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und Verfahren zu ihrer Herstellung.

5 In der Literatur werden zahlreiche Phenylharnstoffe beschrieben, welche als Herbizide, Biozide, Wachstumsregulatoren, Pestizide, Fungizide oder Bakterizide eingesetzt werden können (siehe beispielsweise C.A. 99, 141054b, C.A. 60, 15775h, EP-A-0.066.922, DE-A-32 45 679, DE-A-32 22 622, DE-A-32 21 871, WP-O-81.02156, EP-A-0.028.829).

10 Außerdem werden in der US-A-4.387.105 Phenylharnstoffe, in denen eine Aminocarbonylgruppe durch zwei gleiche Alkyl- oder Cycloalkylreste substituiert ist, beschrieben, welche eine serumcholesterolsenkende bzw. antiatherosklerotische Wirkung aufweisen, die durch eine Hemmung des Enzyms Acyl-CoA-Cholesterol-Acyltransferase (ACAT) zustande kommt.

15 Es wurde nun gefunden, daß die neuen Phenylharnstoffe der allgemeinen Formel



und, sofern R₁ eine basische Gruppe enthält, deren Säureadditionssalze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, überlegene pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine starke Hemmwirkung auf die Cholesterolsynthese.

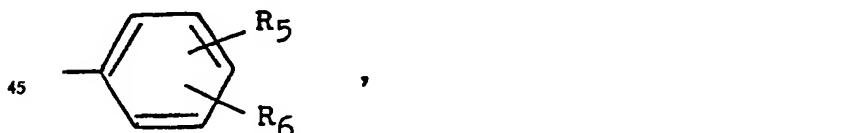
30 In der obigen allgemeinen Formel bedeuten
X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

35 R₁ eine tert.Butylgruppe oder eine Phenylgruppe, die durch eine Hydroxy-, Alkoxy- oder Alkylgruppe mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und wobei eine solche Alkoxygruppe in 2- oder 3-Stellung durch eine Dialkylamino- gruppe, in der jeder Alkylteil 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, oder durch eine Pyrrolidino-, Piperidino- oder Hexamethyleniminogruppe substituiert sein kann,

R₂ ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen,

R₃ eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen,

40 R₄ eine geradkettige oder verzweigte Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinylgruppe, welche gegebenenfalls noch durch einen Rest der allgemeinen Formel



substituiert sein können, wobei der Alkylteil 1 bis 12 Kohlenstoffatome und der einfach oder mehrfach ungesättigte Alkenyl- oder Alkinylteil jeweils 3 bis 12 Kohlenstoffatome enthalten kann; R₄ kann desweiteren einen Cycloalkylrest mit insgesamt 7 bis 12 Kohlenstoffatomen oder eine Gruppe der Formel



60 darstellen, wobei R₅ und R₆ die gleich oder verschieden sein können, ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Trifluormethyl-, Alkyl- oder Alkoxygruppe, in denen der Alkylteil jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten kann, oder zusammen mit dem Phenylring eine Naphthylgruppe bedeuten.

Die vorstehend genannten Reste in der allgemeinen Formel I können beispielsweise folgende Bedeutungen innehaben:

65 R₁ = tert.Butyl, Phenyl, 2-Methyl-phenyl, 3-Methyl-phenyl, 4-Methyl-phenyl, 2,3-Dimethyl-phenyl, 2,4-Dimethyl-phenyl, 2,5-Dimethyl-phenyl, 3,4-Dimethyl-phenyl, 2-Ethyl-phenyl, 3-Ethyl-phenyl, 4-Ethyl-phenyl, 2,3-Diethyl-phenyl, 2,4-Diethyl-phenyl, 2,5-Diethyl-phenyl, 3,4-Diethyl-phenyl, 4-Isopropyl-phenyl, 3,4-Di-n-propyl-phenyl, 2-Hydroxy-phenyl, 3-Hydroxy-phenyl, 4-Hydroxy-phenyl, 2,3-Dihydroxy-phenyl, 2,4-Dihydroxy-phenyl, 2,5-Di-

hydroxy-phenyl, 3,4-Dihydroxy-phenyl, 2-Methoxy-phenyl, 3-Methoxy-phenyl, 4-Methoxy-phenyl, 2,3-Dimethoxy-phenyl, 2,4-Dimethoxy-phenyl, 2,5-Dimethoxy-phenyl, 3,4-Dimethoxy-phenyl, 2-Ethoxy-phenyl, 3-Ethoxy-phenyl, 4-Ethoxy-phenyl, 2,3-Diethoxy-phenyl, 2,4-Diethoxy-phenyl, 2,5-Diethoxy-phenyl, 3,4-Diethoxy-phenyl, 4-n-Propoxy-phenyl, 3,4-Di-n-propoxy-phenyl, 2-Hydroxy-3-methyl-phenyl, 2-Hydroxy-4-methyl-phenyl, 2-Hydroxy-5-methyl-phenyl, 3-Hydroxy-2-methyl-phenyl, 3-Hydroxy-4-methyl-phenyl, 3-Hydroxy-5-methyl-phenyl, 2-Methoxy-3-methyl-phenyl, 2-Methoxy-4-methyl-phenyl, 2-Methoxy-5-methyl-phenyl, 3-Methoxy-2-methyl-phenyl, 4-Methoxy-3-methyl-phenyl, 3-Methoxy-5-methyl-phenyl, 2-Ethoxy-3-methyl-phenyl, 3-Ethoxy-4-methyl-phenyl, 2-Ethoxy-5-methyl-phenyl, 4-Ethoxy-3-methyl-phenyl, 3-Ethoxy-5-methyl-phenyl, 4-(2-N,N-Dimethylamino-ethoxy)phenyl, 4-(2-N,N-Diethylamino-ethoxy)phenyl, 4-(2-N,N-Di-n-propylamino-ethoxy)phenyl, 4-(2-N,N-Diisopropylamino-ethoxy)phenyl, 4-(2-N-Ethyl-N-methylamino-ethoxy)phenyl, 4-(3-N,N-Dimethylamino-propoxy)phenyl, 4-(3-N,N-Diethylamino-propoxy)phenyl, 4-(3-N-Ethyl-N-methylamino-propoxy)phenyl, 4-(2-N,N-Dimethylamino-ethoxy)-3-methyl-phenyl, 4-(2-N,N-Diethylamino-ethoxy)-3-methyl-phenyl, 4-(2-N,N-Di-n-propylamino-ethoxy)-3-methyl-phenyl, 4-(2-N-Ethyl-N-methylamino-ethoxy)-3-methyl-phenyl, 4-(3-N,N-Dimethylamino-propoxy)-3-methyl-phenyl, 4-(3-N,N-Diethylamino-propoxy)-3-methyl-phenyl, 4-(3-N-Ethyl-N-methylamino-propoxy)-3-methyl-phenyl, 4-(2-Pyrrolidino-ethoxy)-phenyl, 4-(2-Piperidino-ethoxy)phenyl, 4-(2-Hexamethylenimino-ethoxy)phenyl, 4-(3-Pyrrolidino-propoxy)phenyl, 4-(3-Piperidino-propoxy)phenyl, 4-(3-Hexamethylenimino-propoxy)phenyl, 4-(2-Pyrrolidino-ethoxy)-3-methyl-phenyl, 4-(2-Piperidino-ethoxy)-3-methyl-phenyl, 4-(2-Hexamethylenimino-ethoxy)-3-methyl-phenyl, 3-Methyl-4-(3-pyrrolidino-propoxy)phenyl, 3-Methyl-4-(3-piperidino-propoxy)phenyl, 4-(3-Hexamethylenimino-propoxy)-3-methyl-phenyl, 20

R₂ = Wasserstoff, Methyl, Ethyl, wobei Methyl, Ethyl bevorzugt in 2-Stellung steht,

R₃ = Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl,

R₄ = Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, n-Pentyl, 3-Methyl-n-butyl, 3-Methyl-n-pentyl, 3-Ethyl-n-pentyl, 4-Methyl-n-pentyl, n-Hexyl, 3-Methyl-n-hexyl, 4-Methyl-n-hexyl, 3-Ethyl-n-hexyl, n-Heptyl, 3-Methyl-n-heptyl, 3-Ethyl-n-heptyl, n-Octyl, 3-Methyl-n-octyl, 3-Ethyl-n-octyl, 3,7-Dimethyl-n-octyl, 3,7-Diethyl-n-octyl, n-Nonyl, 3,7-Dimethyl-n-nonyl, 3,7-Diethyl-n-nonyl, n-Decyl, 3,7-Dimethyl-n-decyl, 3,7-Diethyl-n-decyl, n-Undecyl, n-Dodecyl, Allyl, Crotyl, 3-Butenyl, 3,3-Dimethylallyl, 3,3-Diethylallyl, 2-Pentenyl, 3-Pentenyl, 4-Pentenyl, 3-Methyl-2-pentenyl, 3-Methyl-3-pentenyl, 3-Methyl-4-pentenyl, 3-Ethyl-2-pentenyl, 3-Ethyl-3-pentenyl, 2-Hexenyl, 3-Hexenyl, 4-Hexenyl, 5-Hexenyl, 3-Methyl-2-hexenyl, 3-Methyl-3-hexenyl, 3-Methyl-4-hexenyl, 3-Methyl-5-hexenyl, 3-Ethyl-2-hexenyl, 3-Ethyl-3-hexenyl, 3-Ethyl-4-hexenyl, 3-Ethyl-5-hexenyl, 2-Heptenyl, 3-Heptenyl, 4-Heptenyl, 5-Heptenyl, 6-Heptenyl, 3-Methyl-2-heptenyl, 3-Methyl-3-heptenyl, 3-Methyl-4-heptenyl, 3-Methyl-5-heptenyl, 3-Methyl-6-heptenyl, 3-Ethyl-2-heptenyl, 3-Ethyl-3-heptenyl, 3-Ethyl-4-heptenyl, 3-Ethyl-5-heptenyl, 3-Ethyl-6-heptenyl, 2-Octenyl, 3-Octenyl, 4-Octenyl, 5-Octenyl, 6-Octenyl, 7-Octenyl, 3-Methyl-2-octenyl, 3-Methyl-3-octenyl, 3-Methyl-4-octenyl, 3-Methyl-5-octenyl, 3-Methyl-6-octenyl, 3-Methyl-7-octenyl, 3-Ethyl-2-octenyl, 3-Ethyl-3-octenyl, 3-Ethyl-4-octenyl, 3-Ethyl-5-octenyl, 3-Ethyl-6-octenyl, 3-Ethyl-7-octenyl, 2,6-Octadienyl, 3,7-Dimethyl-6-octenyl, 3,7-Diethyl-2-octenyl, 3,7-Dimethyl-2,6-octadienyl, 3,7-Diethyl-2,6-octadienyl, Cyclohexylmethyl, Phenyl, Benzyl, 2-Phenylethyl, 3-Phenylpropyl, 4-Phenylbutyl, Cinnamyl, Propargyl, 2-Pentenyl, 3-Pentenyl, 4-Pentenyl, 2-Hexenyl, 3-Hexenyl, 4-Hexenyl, 5-Hexenyl, R₅ und R₆ = Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl, Isopropyl, Propyl, Butyl, tert.Butyl, Trifluormethyl, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Butoxy bzw. zusammen die Butadinylgruppe.

Bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

R₁ eine tert.Butylgruppe oder eine Phenylgruppe, die durch eine Methyl-, Hydroxy-, Methoxy- oder Ethoxygruppe mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und eine Ethoxygruppe in 2-Stellung durch eine Dimethylamino- oder Diethylaminogruppe substituiert sein kann,

R₂ ein Wasserstoffatom, R₃ eine Methyl- oder Ethylgruppe,

R₄ eine geradkettige oder verzweigte Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinylgruppe, welche gegebenenfalls durch einen Phenylrest substituiert sein können, wobei der Alkynteil 1 bis 10 Kohlenstoffatome, der einfach oder zweifach ungesättigte Alkenylteil 3 bis 10 Kohlenstoffatome und der Alkinylteil 3 bis 5 Kohlenstoffatome enthalten kann, R₅ und R₆, die gleich oder verschieden sein können, ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom, eine Methyl-, Ethyl-, Isopropyl-, tert.Butyl-, Trifluormethyl- oder Methoxygruppe oder

R₅ und R₆ zusammen mit dem Phenylring eine Naphthylgruppe und

X ein Sauerstoffatom bedeuten, insbesondere diejenigen Verbindungen, in denen

R₁ eine tert.Butylgruppe oder eine Phenylgruppe, die in 4-Stellung durch eine Methoxy-, Hydroxy- oder 2-(N,N-Diethylamino)-ethoxygruppe substituiert ist und zusätzlich in 3-Stellung durch eine Methylgruppe substituiert sein kann,

R₂ ein Wasserstoffatom, R₃ eine Methylgruppe,

R₄ eine n-Propyl-, n-Butyl-, Isobutyl-, 3-Methyl-butyl, n-Pentyl-, n-Hexyl-, n-Heptyl-, n-Octyl-, n-Nonyl-, n-Decyl-, Allyl-, Crotyl-, 3,3-Dimethyl-allyl, Propargyl-, 3,7-Dimethyl-6-octenyl-, 3,7-Dimethyl-2,6-octadienyl-Cyclohexylmethyl, Benzyl- oder Phenylgruppe,

R₅ ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom, eine Methyl-, Ethyl-, Isopropyl-, tert.Butyl-, Trifluormethyl- oder Methoxygruppe,

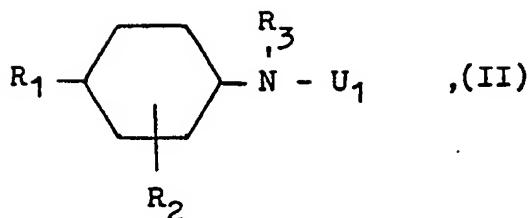
R₆ ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom, eine Methyl- oder Ethylgruppe oder

R₅ und R₆ zusammen mit dem Phenylring eine Naphthylgruppe und

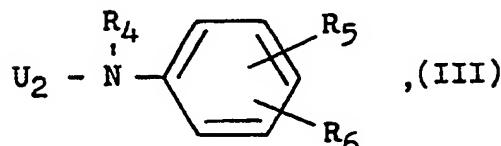
X ein Sauerstoffatom bedeuten, und, sofern R₁ eine Phenylgruppe darstellt, in welcher eine Ethoxygruppe in 2-Stellung durch eine basische Gruppe substituiert ist, deren Säureadditionssalze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren.

Erfolgsgemäß erhält man die neuen Verbindungen nach folgenden Verfahren:

a) Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel I



10 mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



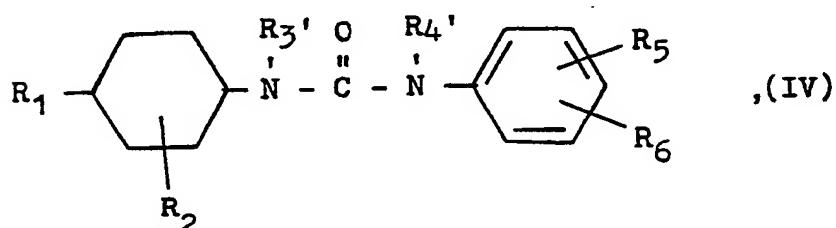
20 in denen

R1 bis R6 wie eingangs definiert sind, einer der Reste U1 oder U2 ein Wasserstoffatom und der andere der Reste U1 oder U2 eine Z1-CX-Gruppe, in der X wie eingangs definiert ist und

Z1 eine nucleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, eine Alkoxy-, Aryloxy-, Aralkoxy-, Alkylthio-, Arylthio- oder Aralkylthiogruppe, z. B. ein Chlor- oder Bromatom, eine Methoxy-, Ethoxy-, Phenoxy-, Methylthio- oder Ethylthiogruppe, darstellt.

30 Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem inerten Lösungsmittel wie Ether, Toluol, Methylenchlorid oder Dimethylformamid und vorzugsweise in Gegenwart einer Base wie beispielsweise Triethylamin, Pyridin, Kaliumcarbonat oder einem Überschuß des eingesetzten Amins bei Temperaturen zwischen -10°C und der Siedetemperatur des Lösungsmittels, bevorzugt jedoch bei Temperaturen zwischen 0 und 30°C durchgeführt.

b) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der X ein Sauerstoffatom darstellt:
Alkylierung einer Verbindung der allgemeinen Formel



45 in der

R1, R2 und R5 und R6 wie eingangs definiert sind, einer der Reste R3' oder R4' ein Wasserstoffatom und der andere der Reste R3' oder R4' die für R3 oder R4 eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

50 Z2-R7 (V)

in der

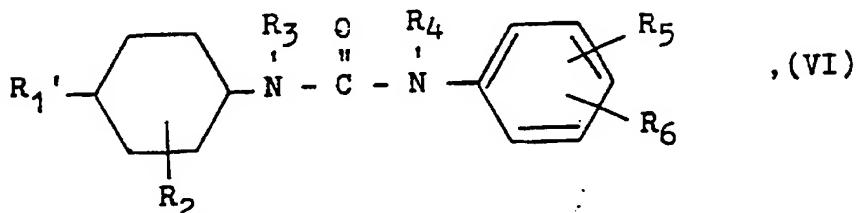
R7 die für R3 oder R4 eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt und

Z2 eine nucleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom oder eine substituierte Sulfonyloxygruppe, z. B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatom, eine Methylsulfonyloxy-, Ethylsulfonyloxy- oder p-Toluolsulfonyloxygruppe, darstellt.

60 Die Alkylierung wird zweckmäßigerweise in einem inerten Lösungsmittel wie Benzol, Ether, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Dimethylformamid und vorzugsweise in Gegenwart einer Base wie Lithium-diisopropylamid, Kalium-tert.butylat oder Natriumhydrid bei Temperaturen zwischen -10 und 30°C ausgeführt.

65 c) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R1 eine Phenylgruppe, die durch mindestens eine Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert ist, wobei die Alkoxygruppe in 2- oder 3-Stellung durch eine Dialkylaminogruppe, in der jeder Alkynteil 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, oder durch eine Pyrrolidino-, Piperidino- oder Hexamethyleniminogruppe substituiert sein kann, und X ein Sauerstoffatom darstellt:

Alkylierung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R₂ bis R₆ wie eingangs definiert sind und
 R₁ eine Hydroxyphenylgruppe, die zusätzlich durch eine Hydroxy-, Alkoxy- oder Alkylgruppe mit jeweils 15
 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, wobei eine Alkoxygruppe in 2- oder 3-Stellung durch eine
 Dialkylaminogruppe, in der jeder Alkylteil 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, oder durch eine
 Pyrrolidino-, Piperidino- oder Hexamethyleniminogruppe substituiert sein kann, bedeutet,
 mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

20

Z₃-Alk-R₈ (VII)

in der

Alk eine n-Alkylengruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen,
 R₈ ein Wasserstoffatom, eine Pyrrolidino-, Piperidino-, Hexamethylenimino- oder Dialkylaminogruppe, in 25
 welcher jeder Alkylteil 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, und
 Z₃ eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z. B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatom, darstellen.

Die Alkylierung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Aceton, 30
 Diethylether, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Benzol, Tetrahydrofuran oder Dioxan vorzugsweise in Ge-
 genwart eines säurebindenden Mittels, z. B. eines Alkoholats wie Kalium-tert.butylat, eines Alkalihydroxids wie
 Natrium- oder Kaliumhydroxid, eines Alkalicarbonats wie Kaliumcarbonat, eines Alkaliamins wie Natriumamid,
 eines Alkalihydrids wie Natriumhydrid, einer tertiären organischen Base wie Triethylamin oder Pyridin, wobei
 die letzteren gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, oder eines Reaktionsbeschleunigers wie Kali-
 umjodid, je nach der Reaktionsfähigkeit des nukleophil austauschbaren Restes zweckmäßigerweise bei Tempe-
 raturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 120°C, z. B. bei der Siedetempe-
 ratur des verwendeten Lösungsmittels, durchgeführt.

Die Umsetzung kann aber auch in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylchlorid/Wasser, Chloroform/Wasser, Benzol/Wasser unter Zusatz eines säurebindenden Mittels wie z. B. Natronlauge, 40
 Kalilauge und eines Phasentransfer-Katalysators wie Tetrabutylammonium-hydrogensulfat, vorzugsweise bei
 Raumtemperatur, durchgeführt werden.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie
 Hydroxygruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der
 Umsetzung wieder abgespalten werden.

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Hydroxygruppe die Trimethylsilyl-, Acetyl-, Benzoyl-, Methyl- 45
 oder Benzylgruppe in Betracht.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt vorzugsweise hydroly-
 tisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z. B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder
 Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkaliba-
 se wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid bei Temperaturen zwischen 25 und 50°C. Die Spaltung eines 50
 Benzoylrestes erfolgt vorzugsweise hydrogenolytisch, z. B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators
 wie Palladium/Kohle in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gege-
 benfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch 55
 jedoch unter Raumtemperatur, und einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar, wobei
 eine im Rest R₄ vorhandene Doppel- oder Dreifachbindung gleichzeitig aufhydriert werden kann. Die Spaltung
 einer Alkoxygruppe erfolgt vorzugsweise mittels Bortribromid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methy-
 lchlorid oder Chloroform bei Temperaturen zwischen -30 und 30°C oder durch Umsetzung mit Natriumthio-
 ethanolat in einem Lösungsmittel wie Dimethylformamid bei Temperaturen zwischen 100 und 160°C, vorzugs-
 weise bei der Siedetemperatur des Lösungsmittels.

Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₁ eine Phenylgruppe darstellt, 60
 welche durch mindestens eine in 2- oder 3-Stellung durch eine Dialkylamino-, Pyrrolidino-, Piperidino- oder
 Hexamethyleniminogruppe substituierte Alkoxygruppe substituiert ist, in ihre Säureadditionssalze, insbesonde-
 re für ihre pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze mit anorgani-
 schen oder organischen Säuren übergeführt werden. Als Säuren kommen hierbei beispielsweise Salzsäure,
 Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Bern-
 steinsäure, Maleinsäure oder Fumarsäure in Betracht.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II bis VII sind literaturbekannt
 bzw. man erhält diese nach bekannten Verfahren.

Die als Ausgangsverbindungen verwendeten N-Alkyl-cyclohexylamine der allgemeinen Formel II sind literaturbekannt [J. Chem. Soc. (C), 1509 (1967)] bzw. lassen sich aus den entsprechenden Cyclohexanonen und primären Aminen durch reduktive Aminierung nach Leuckart-Wallach bzw. mittels katalytisch erregtem Wasserstoff in Gegenwart eines Schwermetallkatalysators wie Raney-Nickel herstellen, oder durch Reduktion der intermediär gebildeten entsprechenden Ketimine mittels komplexer Metallhydride wie Natriumcyanoborhydrid, Natriumborhydrid oder Lithiumaluminiumhydrid bzw. durch katalytisch erregten Wasserstoff in Gegenwart eines Schwermetallkatalysators wie Palladium erhalten.

Hierbei werden die Amine der allgemeinen Formel II als cis/trans-Gemische erhalten, die gegebenenfalls nach bekannten Methoden mittels Säulenchromatographie an Kieselgel bzw. Aluminiumoxid oder durch fraktionierte Kristallisation ihrer Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, in die reinen Isomeren getrennt werden können.

Die als Ausgangsverbindungen verwendeten Carbamoylverbindungen der allgemeinen Formeln II und III sind literaturbekannt bzw. lassen sich aus den entsprechenden Aminen durch Reaktion mit überschüssigem Phosgen, Diphosgen, Triphosgen oder Thiophosgen in inerten Lösungsmitteln wie Essigsäureethylester, Benzol, Toluol, Chloroform, Methylenechlorid, Hexan, bei Temperaturen zwischen 0°C und der Siedetemperatur des Lösungsmittels, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 120°C, darstellen.

Die als Ausgangsverbindungen verwendeten Phenylharnstoffe der Formel IV lassen sich in bekannter Weise aus den entsprechenden sekundären Aminen durch Umsetzung mit den entsprechenden Isocyanaten herstellen, wobei die zur Verwendung kommenden Isocyanate entweder kommerziell erhältlich sind oder durch Reaktion der entsprechenden Amine mit überschüssigem Phosgen, Diphosgen, Triphosgen in inerten Lösungsmitteln wie Essigsäureethylester, Benzol, Toluol, Chloroform, Methylenechlorid, Hexan, bei Temperaturen zwischen 0°C und der Siedetemperatur des Lösungsmittels, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 110°C erhalten werden können.

Für den Fall, daß die Verbindungen der allgemeinen Formel I asymmetrische Kohlenstoffatome enthalten und damit in Form von Enantiomeren- oder Diastereomerengemischen vorliegen, lassen sich die erhaltenen Verbindungen nach an sich üblichen Verfahren in ihre optischen Antipoden auftrennen.

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die Verbindungen der Formel I wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine starke Hemmwirkung auf die endogene Cholesterolsynthese. Da der größte Teil des im Organismus befindlichen Cholesterols nicht mit der Nahrung aufgenommen, sondern endogen synthetisiert wird, kommt der Hemmung der Cholesterolsynthese eine entscheidende Rolle bei der Regulation des Cholesterolstoffwechsels zu, während die vorstehend erwähnten ACAT-Hemmer im wesentlichen nur den mit der Nahrung zugeführten Cholesterolanteile beeinflussen.

Bei den Phenylharnstoffen der vorliegenden Erfindung handelt um Verbindungen, welche die Cholesterolsynthese zu hemmen vermögen und daher gegenüber strukturähnlichen vorbekannten Verbindungen ein eigenständiges pharmakologisches Profil aufweisen.

Aufgrund ihrer ausgezeichneten Hemmeigenschaften auf die Cholesterolsynthese und guten Verträglichkeit sind die Verbindungen der allgemeinen Formel I in bevorzugter Weise dazu geeignet den Cholesterolstoffwechsel zu normalisieren und überhöhte Serumcholesterolspiegel abzubauen und damit besonders wirkungsvoll zur Prävention und Behandlung von Hyperlipoproteinämien, der Atherosklerose und den aus den atherosklerotischen Gefäßveränderungen resultierenden Folgeerkrankungen, wie beispielsweise des Myokardinfarktes, der Claudicatio intermittens, der ischämischen Herzerkrankung, der koronaren Herzkrankheit und der cerebralen Ischämie.

Die biologische Wirkung von Verbindungen der allgemeinen Formel I wurde durch Bestimmung des ¹⁴C-Acetateinbaus in die mit Digitonin fällbaren Steroide nach der folgenden Methode ermittelt:
Humane Hepatoma-Zellen (Hep G2) werden nach 3-tägiger Anzucht für 16 Stunden in cholesterolfreiem Medium stimuliert. Die zu testenden Substanzen (gelöst in Dimethylsulfoxid; Endkonzentration 0,1%) werden während dieser Stimulationsphase zugesetzt. Anschließend wird nach Zugabe von 200 mMol/l 2-¹⁴C-Acetat 2 Stunden bei 37°C im Brutschrank weiterinkubiert.

Nach Ablösen der Zellen und Verseifen des Cholesterolesters wird nach Extraktion Cholesterol mit Digitonin zur Fällung gebracht. Das in Cholesterol eingebaute ¹⁴C-Acetat wird durch Szintillationsmessung bestimmt.

Es wurde gefunden, daß beispielsweise die Verbindungen
A = N₃-Crotyl-N₁-(trans-4-tert.butyl-cyclohexyl)-N₁-methyl-N₃-phenyl-harnstoff,
B = N₁-(trans-4-(4-Methoxy-3-methyl-phenyl)cyclohexyl)-N₁-methyl-N₃-phenyl-N₃-propyl-harnstoff,
C = N₁-(trans-4-tert.Butyl-cyclohexyl)-N₁-methyl-N₃-(3-methyl-butyl)-N₃-phenyl-harnstoff,
D = N₁-(trans-4-tert.Butyl-cyclohexyl)-N₃-(3,3-dimethyl-allyl)-N₁-methyl-N₃-phenyl-harnstoff,
E = N₁-(trans-4-(4-Methoxy-3-methyl-phenyl)cyclohexyl)-N₃-(3,3-dimethyl-allyl)-N₁-methyl-N₃-phenyl-harnstoff und

F = N₁-(trans-4-tert.Butyl-cyclohexyl)-N₃-hexyl-N₁-methyl-N₃-phenyl-harnstoff

bei einer Testkonzentration von 10⁻⁶ Mol/l den ¹⁴C-Acetateinbau in Cholesterol zu mindestens 50% hemmen.

Die Verbindungen zeichnen sich weiterhin durch eine sehr gute Verträglichkeit aus. So zeigte beispielsweise Verbindung D nach oraler Applikation von 1000 mg/kg an der Maus keinerlei toxische Nebenwirkungen.

Zur pharmazeutischen Anwendung lassen sich die Verbindungen der allgemeinen Formel I zusammen mit einem oder mehreren inerten Trägerstoffen oder Verdünnungsmitteln in an sich bekannter Weise in die üblichen pharmazeutischen Zubereitungsformen, z. B. in Tabletten, Dragees, Kapseln oder Suppositorien einarbeiten. Die Einzeldosis kann dabei bei oraler Gabe zwischen 0,02 bis 2 mg, vorzugsweise 0,08 bis 1 mg pro kg Körpergewicht variieren entsprechend einer Tagesdosis von 5 bis 300 mg für einen Menschen von 60 kg Körpergewicht, wobei die Tagesdosis vorzugsweise in 1 bis 3 Einzelgaben aufgeteilt wird.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Beispiele zur Herstellung der Ausgangsmaterialien:

Beispiel A

N₁-(trans-4-tert.Butyl-cyclohexyl)-N₁-methyl-N₃-phenyl-harnstoff

5

2,7 g (16 mMol) N-Methyl-trans-4-tert.butyl-cyclohexylamin werden in 30 ml absolutem Ether vorgelegt und unter Rühren und Kühlung im Eisbad tropfenweise mit einer Lösung von 1,9 g (16 mMol) Phenylisocyanat in 20 ml absolutem Ether versetzt. Nach Beendigung der Zugabe wird 30 Minuten nachgerührt, dann vom gebildeten kristallinen Niederschlag abgesaugt und mit Ether gewaschen.

10

Ausbeute: 3,4 g (75% der Theorie),
Schmelzpunkt: 187 – 188°C.

Ber.: C 74,95; H 9,79; N 9,71;
gef.: C 74,65; H 9,92; N 9,67.

15

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃): Signale bei ppm:
0,88 (s, 9H), 0,9 – 1,95 (m, 9H), 2,87 (s, 3H), 4,07 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 7,22 – 7,45 (m, 4H).

In analoger Weise wurden erhalten:

20

a.) N₁-(trans-4-tert.Butyl-cyclohexyl)-N₃-(3-chlorphenyl)-N₁-methyl-harnstoff

Hergestellt aus (3-Chlor-phenyl)isocyanat und N-Methyl-trans-4-tert.butyl-cyclohexylamin

Ausbeute: 64% der Theorie,
Schmelzpunkt: 172 – 173°C.

25

Ber.: C 66,96; H 8,43; N 8,68;
gef.: C 66,88; H 8,17; N 8,60.

30

b.) N₁-(trans-4-tert.Butyl-cyclohexyl)-N₃-(4-chlor-phenyl)-N₁-methyl-harnstoff

Hergestellt aus (4-Chlor-phenyl)isocyanat und N-Methyl-trans-4-tert.butyl-cyclohexylamin

Ausbeute: 70,2% der Theorie,
Schmelzpunkt: 170 – 171°C.

35

Ber.: C 66,96; H 8,43; N 8,68;
gef.: C 67,05; H 8,70; N 8,77.

c.) N₁-(trans-4-tert.Butyl-cyclohexyl)-N₃-(2,6-dichlor-phenyl)-N₁-methyl-harnstoff

40

Hergestellt aus (2,6-Dichlor-phenyl)isocyanat und N-Methyltrans-4-tert.butyl-cyclohexylamin.

Ausbeute: 81,0% der Theorie,
Schmelzpunkt: 178 – 179°C.

Ber.: C 60,50; H 7,33; N 7,84;
gef.: C 60,20; H 7,29; N 7,88.

45

d.) N₁-(trans-4-tert.Butyl-cyclohexyl)-N₃-(3-methoxy-phenyl)-N₁-methyl-harnstoff

Hergestellt aus (3-Methoxy-phenyl)isocyanat und N-Methyl-trans-4-tert.butyl-cylohexylamin.

50

Ausbeute: 91,5% der Theorie,
Schmelzpunkt: 161 – 162°C.

Ber.: C 71,66; H 9,49; N 8,79;
gef.: C 71,45; H 9,43; N 8,68.

55

e.) N₁-(trans-4-tert.Butyl-cyclohexyl)-N₃-(4-methoxy-phenyl)-N₁-methyl-harnstoff

Hergestellt aus (4-Methoxy-phenyl)isocyanat und N-Methyl-trans-4-tert.butyl-cyclohexylamin.

60

Ausbeute: 94,3% der Theorie,
Schmelzpunkt: 187 – 189°C.

Ber.: C 71,66; H 9,49; N 8,79;
gef.: C 71,38; H 9,19; N 8,66.

65

f.) N₁-(trans-4-tert.Butyl-cyclohexyl)-N₃-(2-methoxy-phenyl)-N₁-methyl-harnstoff

Hergestellt aus (2-Methoxy-phenyl)isocyanat und N-Methyl-trans-4-tert.butyl-cyclohexylamin.

Ausbeute: 91,8% der Theorie,
Ausbeute: 117–118°C.

5 Ber.: C 71,66; H 9,49; N 8,79;
gef.: C 71,67; H 9,53; N 8,72.

g.) N_1 -(trans-4-tert.Butyl-cyclohexyl)- N_1 -methyl- N_3 -(3-methyl-phenyl)harnstoff

10 Hergestellt aus (3-Methyl-phenyl)isocyanat und N-Methyl-trans-4-tert.butyl-cyclohexylamin.
Ausbeute: 79% der Theorie,
Schmelzpunkt: 210–211°C.

Ber.: C 75,45; H 10,00; N 9,26;
gef.: C 75,18; H 9,74; N 9,12.

15 h.) N_1 -(trans-4-tert.Butyl-cyclohexyl)- N_1 -methyl- N_3 -(4-methyl-phenyl)harnstoff

Hergestellt aus (4-Methyl-phenyl)isocyanat und N-Methyl-trans-4-tert.butyl-cyclohexylamin.
Ausbeute: 82,7% der Theorie,
Schmelzpunkt: 214–215°C.

Ber.: C 75,45; H 10,00; N 9,26;
gef.: C 75,41; H 10,30; N 9,27.

25 i.) N_1 -(trans-4-tert.Butyl-cyclohexyl)- N_3 -(2,6-dimethyl-phenyl)- N_1 -methyl-harnstoff

Hergestellt aus (2,6-Dimethyl-phenyl)isocyanat und N-Methyl-trans-4-tert.butyl-cyclohexylamin.
Ausbeute: 94,9% der Theorie,
Schmelzpunkt: 211–213°C.

30 Ber.: C 75,90; H 10,19; N 8,85;
gef.: C 75,98; H 10,44; N 8,99.

k.) N_1 -(trans-4-tert.Butyl-cyclohexyl)- N_3 -(2,6-diethyl-phenyl)- N_1 -methyl-harnstoff

35 Hergestellt aus (2,6-Diethyl-phenyl)isocyanat und N-Methyl-trans-4-tert.butyl-cyclohexylamin.
Ausbeute: 93,9% der Theorie,
Schmelzpunkt: 223–225°C.

40 Ber.: C 76,69; H 10,53; N 8,13;
gef.: C 76,74; H 10,76; N 8,09.

l.) N_1 -(trans-4-tert.Butyl-cyclohexyl)- N_3 -(2-isopropyl-6-methyl-phenyl)- N_1 -methyl-harnstoff

45 Hergestellt aus (2-Isopropyl-6-methyl-phenyl)isocyanat und N-Methyl-trans-4-tert.butyl-cyclohexylamin.
Ausbeute: 87,7% der Theorie,
Schmelzpunkt: 214–216°C.

50 Ber.: C 76,69; H 10,53; N 8,13;
gef.: C 76,80; H 10,71; N 8,12.

m.) N_1 -(trans-4-tert.Butyl-cyclohexyl)- N_3 -(2,4-difluor-phenyl)- N_1 -methyl-harnstoff

Hergestellt aus (2,4-Difluor-phenyl)isocyanat und N-Methyl-trans-4-tert.butyl-cyclohexylamin.
55 Ausbeute: 52% der Theorie,
Schmelzpunkt: 120°C.

Ber.: C 66,64; H 8,08; N 8,64;
gef.: C 66,48; H 7,88; N 8,74.

60 n.) N_1 -(trans-4-tert.Butyl-cyclohexyl)- N_1 -ethyl- N_3 -phenyl-harnstoff

Hergestellt aus Phenylisocyanat und N-Ethyl-trans-4-tert.butyl-cyclohexylamin.
Ausbeute: 88% der Theorie,
Schmelzpunkt: 170–171°C.

Ber.: C 75,45; H 10,00; N 9,26;
gef.: C 75,42; H 10,33; N 9,13.

DE 44 38 021 A1

o.) N_1 -(trans-4-tert-Butyl-cyclohexyl)- N_1 -phenyl- N_1 -propyl-harnstoff

Hergestellt aus Phenylisocyanat und N-Propyl-trans-4-tert-butyl-cyclohexylamin.
Ausbeute: 79% der Theorie,
Schmelzpunkt: 141°C.

5

Ber.: C 75,90; H 10,19; N 8,85;
gef.: C 75,87; H 10,32; N 8,64.

p.) N_1 -(trans-4-tert-Butyl-cyclohexyl)- N_1 -methyl- N_3 -(1-naphthyl)harnstoff

10

Hergestellt aus N-Methyl-trans-4-tert-butyl-cyclohexylamin und (1-Naphthyl)isocyanat.
Ausbeute: 76,4% der Theorie,
Schmelzpunkt: 175°C.

15

Ber.: C 78,06; H 8,93; N 8,28;
gef.: C 78,12; H 8,98; N 8,33.

q.) N_1 -[trans-4-(4-Methoxy-3-methyl-phenyl)cyclohexyl]- N_1 -methyl- N_3 -phenyl-harnstoff

20

Hergestellt aus Phenylisocyanat und N-Methyl-trans-4-(4-methoxy-3-methyl-phenyl)cyclohexylamin.
Ausbeute: 86% der Theorie,
Schmelzpunkt: 188–189°C.

25

Ber.: C 74,97; H 8,01; N 7,95;
gef.: C 74,68; H 8,03; N 8,00.

1H -NMR-Spektrum (200 MHz, $CDCl_3$): Signale bei ppm:
1,48–2,08 (m, 8H), 2,20 (s, 3H), 2,40 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,26 (m, 1H), 6,70–7,46 (m, 8H)
Das als Ausgangsmaterial verwendete N-Methyl-trans-4-(4-methoxy-3-methyl-phenyl)cyclohexylamin wird
durch Umsetzung von Cyclohexan-1,4-dion-monoethenketal mit 4-Methoxy-3-methyl-phenyl-lithium zu 4-Hydroxy-4-(4-methoxy-3-methyl-phenyl)cyclohexanon-ethylenketal (Schmelzpunkt: 88°C), anschließende Wasserabspaltung zu 4-(4-Methoxy-3-methyl-phenyl)cyclohex-3-en-1-on-ethylenketal (Schmelzpunkt: 69°C), nachfolgende Hydrierung und Deketalisierung zu 4-(4-Methoxy-3-methyl-phenyl)cyclohexanon (Schmelzpunkt: 94°C),
reduktive Aminierung mit Methylamin zum N-Methyl-cis/trans-4-(4-methoxy-3-methyl-phenyl)cyclohexylamin
und anschließende Isomerentrennung, in kristalliner Form (Schmelzpunkt: 98°C) erhalten.

30

35

Beispiel B

N_1 -(cis-4-tert-Butyl-cyclohexyl)- N_1 -methyl- N_3 -phenyl-harnstoff

40

5,08 g (30 mMol) N-Methyl-cis-4-tertbutyl-cyclohexylamin werden in 50 ml absolutem Ether gelöst und unter Rühren und Eiskühlung tropfenweise mit einer Lösung von 3,6 g (30 mMol) Phenylisocyanat in 15 ml absolutem Ether versetzt. Nach Beendigung der Zugabe wird 30 Minuten nachgerührt, dann eingeengt und der Einen-gungsrückstand an Kieselgel säulenchromatographisch gereinigt (Fließmittel: Methylenechlorid).
Ausbeute: 6,0 g (69,5% der Theorie);
Schmelzpunkt: 103–105°C.

45

Ber.: C 74,96; H 9,79; N 9,71;
gef.: C 74,98; H 9,92; N 9,59.

50

1H -NMR-Spektrum (200 MHz, $CDCl_3$): Signale bei ppm:
0,88 (s, 9H), 1,13–2,0 (m, 9H), 3,01 (s, 3H), 4,23 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 7,18–7,45 (m, 4H).

55

Auf analoge Weise wurden erhalten:

a.) N_1 -(cis-4-tert-Butyl-cyclohexyl)- N_1 -methyl- N_3 -(4-methyl-phenyl)harnstoff

55

Hergestellt aus (4-Methyl-phenyl)isocyanat und N-Methyl-cis-4-tert-butyl-cyclohexylamin.
Ausbeute: 86,1% der Theorie,
Schmelzpunkt: 150–151°C.

60

Ber.: C 75,45; H 10,00; N 9,26;
gef.: C 75,34; H 10,08; N 9,18.

b.) N_1 -(cis-4-tert-Butyl-cyclohexyl)- N_3 -2,6-dimethyl-phenyl)- N_1 -methyl-harnstoff

65

Hergestellt aus (2,6-Dimethyl-phenyl)isocyanat und N-Methyl-cis-4-tert-butyl-cyclohexylamin.
Ausbeute: 88,6% der Theorie,
Schmelzpunkt 199–201°C.

Ber.: C 75,90; H 10,19; N 8,85;
gef. : C 75,87; H 10,27; N 8,81.

c.) $N_1\text{-}(cis\text{-}4\text{-}tert\text{-}Butyl\text{-}cyclohexyl)\text{-}N_3\text{-}(2\text{-}methoxy\text{-}phenyl)\text{-}N_1\text{-}methyl\text{-}harnstoff}$

5 Hergestellt aus (2-Methoxy-phenyl)isocyanat und N-Methyl-cis-4-tert.butyl-cyclohexylamin.
Ausbeute: 77,2% der Theorie,
Schmelzpunkt: 58—60°C.

10 Ber.: C 71,66; H 9,49; N 8,79;
gef. : C 71,96; H 9,57; N 8,93.

d.) $N_1\text{-}(cis\text{-}4\text{-}tert\text{-}Butyl\text{-}cyclohexyl)\text{-}N_3\text{-}(3\text{-}methoxy\text{-}phenyl)\text{-}N_1\text{-}methyl\text{-}harnstoff}$

15 Hergestellt aus (3-Methoxy-phenyl)isocyanat und N-Methyl-cis-4-tert.butyl-cyclohexylamin.
Ausbeute: 66% der Theorie,
Schmelzpunkt: 140—142°C.

20 Ber.: C 71,66; H 9,49; N 8,79;
gef. : C 71,98; H 9,57; N 9,03.

e.) $N_1\text{-}(cis\text{-}4\text{-}tert\text{-}Butyl\text{-}cyclohexyl)\text{-}N_3\text{-}(2,6\text{-}dichlor\text{-}phenyl)\text{-}N_1\text{-}methyl\text{-}harnstoff}$

25 Hergestellt aus (2,6-Dichlor-phenyl)isocyanat und N-Methyl-cis-4-tert.butyl-cyclohexylamin.
Ausbeute: 86,6% der Theorie,
Schmelzpunkt: 174—176°C.

Ber.: C 60,50; H 7,33; N 7,84;
gef. : C 60,28; H 7,16; N 7,76.

30 f.) $N_1\text{-}(cis\text{-}4\text{-}tert\text{-}Butyl\text{-}cyclohexyl)\text{-}N_3\text{-}(3\text{-}chlor\text{-}phenyl)\text{-}N_1\text{-}methyl\text{-}harnstoff}$

35 Hergestellt aus (3-Chlor-phenyl)isocyanat und N-Methyl-cis-4-tert.butyl-cyclohexylamin.
Ausbeute: 83,8% der Theorie,
Schmelzpunkt: 139—141°C.

Ber.: C 66,96; H 8,43; N 8,68;
gef. : C 66,99; H 8,53; N 8,73.

40 g.) $N_1\text{-}(cis\text{-}4\text{-}tert\text{-}Butyl\text{-}cyclohexyl)\text{-}N_3\text{-}(2,4\text{-}difluor\text{-}phenyl)\text{-}N_1\text{-}methyl\text{-}harnstoff$

Hergestellt aus (2,4-Difluor-phenyl)isocyanat und N-Methyl-cis-4-tert.butyl-cyclohexylamin.
Ausbeute: 85,6% der Theorie,
Schmelzpunkt: 98—100°C.

45 Ber.: C 66,64; H 8,08; N 8,64;
gef. : C 66,57; H 8,14; N 8,81.

h.) $N_1\text{-}(cis\text{-}4\text{-}tert\text{-}Butyl\text{-}cyclohexyl)\text{-}N_1\text{-}ethyl\text{-}N_3\text{-}phenyl\text{-}harnstoff}$

50 Hergestellt aus Phenylisocyanat und N-Ethyl-cis-4-tert.butyl-cyclohexylamin.
Ausbeute: 84% der Theorie,
Schmelzpunkt: 98°C.

55 Ber.: C 75,45; H 10,00; N 9,26;
gef. : C 75,51; H 10,13; N 9,35.

i.) $N_1\text{-}(cis\text{-}4\text{-}tert\text{-}Butyl\text{-}cyclohexyl)\text{-}N_1\text{-}methyl\text{-}N_3\text{-}(1\text{-}naphthyl)harnstoff$

60 Hergestellt aus N-Methyl-cis-4-tert.butyl-cyclohexylamin und (1-Naphthyl)isocyanat.
Ausbeute: 94,7% der Theorie,
Schmelzpunkt: 178°C.

65 Ber.: C 78,06; H 8,93; N 8,28;
gef. : C 78,36; H 9,11; N 8,13.

Beispiele zur Herstellung der Endprodukte:

Beispiel 1

N₃-Benzyl-N₁-(trans-4-tert.butyl-cyclohexyl)-N₁-methyl-N₃-phenyl-harnstoff

144 mg (6 mMol) Natriumhydrid werden in 20 ml absolutem Dimethylformamid suspendiert und anschließend mit 1,11 g (3,8 mMol) N₁-(trans-4-tert.Butyl-cyclohexyl)-N₁-methyl-N₃-phenyl-harnstoff versetzt. Nach 1 Stunde Rühren bei 40 bis 50°C wird auf Raumtemperatur abgekühlt und tropfenweise mit 680 mg (4 mMol) Benzylbromid versetzt. Nach Rühren über Nacht wird mit eiskalter 2N-Salzsäure zersetzt und mit Ether extrahiert. Die Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet, eingeengt und der Einengungsrückstand an Kieselgel säulenchromatographisch gereinigt (Fließmittel: Petrolether/Essigsäureethylester 10 : 1).
Ausbeute: 1,3 g (86% der Theorie),
Schmelzpunkt: 93°C.

Ber.: C 79,32; H 9,05; N 7,40;
gef.: C 79,53; H 9,31; N 7,28.

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm:
0,82 – 1,85 (s + m, 18H), 2,47 (s, 3H), 3,90 (m, 1H), 4,84 (s, 2H), 7,03 – 7,35 (m, 10H).

Auf analoge Weise wurden erhalten:

a.) N₁-(trans-4-tert.Butyl-cyclohexyl)-N₁-methyl-N₃-phenyl-N₃-propyl-harnstoff

Hergestellt aus N₁-(trans-4-tert.Butyl-cyclohexyl)-N₁-methyl-N₃-phenyl-harnstoff und Propylbromid.
Ausbeute: 91% der Theorie,
Schmelzpunkt: Öl.

Ber.: C 76,31; H 10,37; N 8,48;
gef.: C 76,62; H 10,63; N 8,36.

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm:
0,81 – 1,85 (s + t + m, 23H), 2,40 (s, 3H), 3,56 (m, 2H), 3,83 (m, 1H), 7,06 – 7,30 (m, 5H).

b.) N₁-(trans-4-tert.Butyl-cyclohexyl)-N₃-hexyl-N₁-methyl-N₃-phenyl-harnstoff

Hergestellt aus N₁-(trans-4-tert.Butyl-cyclohexyl)-N₁-methyl-N₃-phenyl-harnstoff und Hexylbromid.
Ausbeute: 60% der Theorie,
Schmelzpunkt: Öl.

Ber.: C 77,37; H 10,82; N 7,52;
gef.: C 77,31; H 10,96; N 7,22.

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm:
0,83 – 1,85 (s + m, 29H), 2,40 (s, 3H), 3,57 (m, 2H), 3,83 (m, 1H), 7,06 – 7,25 (m, 5H).

c.) N₁-(trans-4-tert.Butyl-cyclohexyl)-N₃-(3,3-dimethyl-allyl)-N₁-methyl-N₃-phenyl-harnstoff

Hergestellt aus N₁-(trans-4-tert.Butyl-cyclohexyl)-N₁-methyl-N₃-phenyl-harnstoff und 3,3-Dimethylallyl-bromid.
Ausbeute: 82% der Theorie,
Schmelzpunkt: 78 – 80°C.

Ber.: C 77,48; H 10,18; N 7,86;
gef.: C 77,60; H 10,42; N 7,64.

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm:
0,81 – 1,85 (3s + m, 24H), 2,41 (s, 3H), 3,85 (m, 1H), 4,18 (d, 2H), 5,32 (m, 1H), 6,98 – 7,35 (m, 5H).

d.) N₃-Allyl-N₁-(trans-4-tert.butyl-cyclohexyl)-N₁-methyl-N₃-phenyl-harnstoff

Hergestellt aus N₁-(trans-4-tert.Butyl-cyclohexyl)-N₁-methyl-N₃-phenyl-harnstoff und Allylbromid.
Ausbeute: 69% der Theorie,
Schmelzpunkt: Öl.

Ber.: C 76,78; H 9,82; N 8,53;
gef.: C 76,78; H 9,91; N 8,31.

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm:
0,82 – 1,85 (s + m, 18H), 2,43 (s, 3H), 3,87 (m, 1H), 4,23 (d, 2H), 5,1 (m, 2H), 5,97 (m, 1H), 7,0 – 7,35 (m, 5H).

e.) N_1 -(trans-4-tert-Butyl-cyclohexyl)- N_3 -crotyl- N_1 -methyl- N_3 -phenyl-harnstoff

Hergestellt aus N_1 -(trans-4-tert-Butyl-cyclohexyl)- N_1 -methyl- N_3 -phenyl-harnstoff und Crotylbromid.
Ausbeute: 72% der Theorie,
Schmelzpunkt: Öl.

Ber.: C 77,14; H 10,01; N 8,18;
gef.: C 76,83; H 9,86; N 7,95.

10 1 H-NMR-Spektrum (200 mHz, $CDCl_3$); Signale bei ppm:
0,83 – 1,83 (s + m, 21H), 2,42 (s, 3H), 3,86 (m, 1H), 4,15 (d, 0,8H), 4,25 (d, 0,2H), 5,55 (m, 1H), 7,0 – 7,35 (m, 5H).

f.) N_1 -(trans-4-tert-Butyl-cyclohexyl)- N_3 -cinnamyl- N_1 -methyl- N_3 -phenyl-harnstoff

15 Hergestellt aus N_1 -(trans-4-tert-Butyl-cyclohexyl)- N_1 -methyl- N_3 -phenyl-harnstoff und Cinnamylbromid.
Ausbeute: 51% der Theorie,
Schmelzpunkt: 105°C.

Ber.: C 80,15; H 8,97; N 6,92;
gef.: C 80,37; H 8,97; N 6,84.

10 1 H-NMR-Spektrum (200 mHz, $CDCl_3$); Signale bei ppm:
0,81 – 1,86 (s + m, 18H), 2,45 (s, 3H), 3,89 (m, 1H), 4,39 (d, 2H), 6,39 (s, 1H), 7,0 – 7,4 (m, 10H).

g.) N_1 -(trans-4-tert-Butyl-cyclohexyl)- N_1 -methyl- N_3 -(3-methyl-butyl)- N_3 -phenyl-harnstoff

Hergestellt aus N_1 -(trans-4-tert-Butyl-cyclohexyl)- N_1 -methyl- N_3 -phenyl-harnstoff und 3-Methyl-butylbromid.
Ausbeute: 38% der Theorie,
Schmelzpunkt: 63°C.

30 Ber.: C 77,04; H 10,68; N 7,81;
gef.: C 77,08; H 11,02; N 7,87.

10 1 H-NMR-Spektrum (200 mHz, $CDCl_3$); Signale bei ppm:
0,82 – 1,85 (s + d + m, 27H), 2,38 (s, 3H), 3,6 (m, 2H), 3,84 (m, 1H), 7,0 – 7,36 (m, 5H).

h.) N_1 -(trans-4-tert-Butyl-cyclohexyl)- N_3 -(3,3-dimethyl-allyl)- N_3 -(2,6-dimethyl-phenyl)- N_1 -methyl-harnstoff

40 Hergestellt aus N_1 -(trans-4-tert-Butyl-cyclohexyl)- N_3 -(2,6-dimethyl-phenyl)- N_1 -methyl-harnstoff und 3,3-Di-methyl-allylbromid.
Ausbeute: 70,2% der Theorie,
Schmelzpunkt: Öl.

Ber.: C 78,07; H 10,48; N 7,28;
gef.: C 78,25; H 10,71; N 7,11.

10 1 H-NMR-Spektrum (200 mHz, $CDCl_3$); Signale bei ppm:
0,78 – 1,77 (3s + m, 24H), 2,23 (s, 6H), 2,38 (s, 3H), 3,43 (m, 1H), 3,98 (d, 2H), 5,46 (m, 1H), 7,03 (s, 3H).

50 i) N_1 -(trans-4-tert-Butyl-cyclohexyl)- N_3 -(2,6-diethyl-phenyl)- N_3 -(3,3-dimethyl-allyl)- N_1 -methyl-harnstoff

Hergestellt aus N_1 -(trans-4-tert-Butyl-cyclohexyl)- N_3 -(2,6-diethyl-phenyl)- N_1 -methyl-harnstoff und 3,3-Dime-thyl-allylbromid.
Ausbeute: 91,8% der Theorie,
Schmelzpunkt: Öl.

Ber.: C 78,59; H 10,75; N 6,79;
gef.: C 78,29; H 10,88; N 6,63.

60 1 H-NMR-Spektrum (200 mHz, $CDCl_3$); Signale bei ppm:
0,78 – 1,75 (3s + m + t, 30H), 2,40 (s, 3H), 2,58 (m, 4H), 3,33 (m, 1H), 3,97 (d, 2H), 5,44 (m, 1H), 7,08 – 7,30 (m, 3H).

k.)

 N_1 -(trans-4-tert-Butyl-cyclohexyl)- N_3 -(3,3-dimethyl-allyl)- N_3 -(2-isopropyl-6-methyl-phenyl)- N_1 -methyl-harn-stoff

65 Hergestellt aus N_1 -(trans-4-tert-Butyl-cyclohexyl)- N_3 -(2-isopropyl-6-methyl-phenyl)- N_1 -methyl-harnstoff und 3,3-Dimethyl-allylbromid.

Ausbeute: 97,3% der Theorie,
Schmelzpunkt: 80 – 82°C.

Ber.: C 78,59; H 10,75; N 6,79;
gef.: C 78,60; H 10,79; N 6,710.

5

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm:
0,80 – 1,80 (3s + dd + m, 30H), 2,27 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 3,08 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,98 (d, 2H), 5,46 (m, 1H),
6,97 – 7,17 (m, 3H).

10

l.) N₁-(trans-4-tert.Butyl-cyclohexyl)-N₃-(3,3-dimethyl-allyl)-N₁-methyl-N₃-(4-methyl-phenyl)harnstoff
Hergestellt aus N₁-(trans-4-tert.Butyl-cyclohexyl)-N₁-methyl-N₃-(4-methyl-phenyl)harnstoff und 3,3-Dime-
thyl-allylbromid.

15

Ausbeute: 84% der Theorie,
Schmelzpunkt: Öl.

Ber.: C 77,79; H 10,33; N 7,56;
gef.: C 77,44; H 10,38; N 7,50.

20

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm:
0,82 – 1,84 (3s + m, 24H), 2,31 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 3,85 (m, 1H), 4,14 (d, 2H), 5,31 (m, 1H), 6,93 (d, 2H), 7,07 (d, 2H)

25

m.) N₁-(trans-4-tert.Butyl-cyclohexyl)-N₃-(3,3-dimethyl-allyl)-N₁-methyl-N₃-(3-methyl-phenyl)harnstoff

Hergestellt aus N₁-(trans-4-tert.Butyl-cyclohexyl)-N₁-methyl-N₃-(3-methyl-phenyl)harnstoff und 3,3-Dimethy-
lallylbromid.

Ausbeute: 79,5% der Theorie,
Schmelzpunkt: 49 – 50°C.

30

Ber.: C 77,79; H 10,34; N 7,56;
gef.: C 78,01; H 10,55; N 7,57.

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm:
0,82 – 1,84 (3s + m, 24H), 2,30 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 3,87 (m, 1H), 4,17 (d, 2H), 5,32 (m, 1H), 6,86 (m, 3H), 7,14 (m, 1H)

35

n.) N₁-(trans-4-tert.Butyl-cyclohexyl)-N₃-(3,3-dimethyl-allyl)-N₃-(2-methoxy-phenyl)-N₁-methyl-harnstoff

Hergestellt aus N₁-(trans-4-tert.Butyl-cyclohexyl)-N₃-(2-methoxy-phenyl)-N₁-methyl-harnstoff und 3,3-Dime-
thyl-allylbromid.

40

Ausbeute: 80,1% der Theorie,
Schmelzpunkt: 125 – 127°C.

Ber.: C 74,57; H 9,91; N 7,25;
gef.: C 74,44; H 9,68; N 6,98.

45

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm:
0,81 – 1,80 (3s + m, 24H), 2,36 (s, 3H), 3,18 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 4,04 (d, 2H), 5,38 (m, 1H), 6,80 – 7,25 (m, 4H)

50

o.) N₁-(trans-4-tert.Butyl-cyclohexyl)-N₃-(3,3-dimethyl-allyl)-N₃-(3-methoxy-phenyl)-N₁-methyl-harnstoff

Hergestellt aus N₁-(trans-4-tert.Butyl-cyclohexyl)-N₃-(3-methoxy-phenyl)-N₁-methyl-harnstoff und 3,3-Dime-
thyl-allylbromid.

55

Ausbeute: 95,6% der Theorie,
Schmelzpunkt: Öl.

Ber.: C 74,57; H 9,91; N 7,25;
gef.: C 74,42; H 10,10; N 7,04.

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm:
0,82 – 1,88 (3s + m, 24H), 2,44 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,90 (m, 1H), 4,19 (d, 2H), 5,32 (m, 1H), 6,57 – 6,7 (m, 3H),
7,12 – 7,30 (m, 1H)

60

p.) N₁-(trans-4-tert.Butyl-cyclohexyl)-N₃-(3,3-dimethyl-allyl)-N₃-(4-methoxy-phenyl)-N₁-methyl-harnstoff

65

Hergestellt aus N₁-(trans-4-tert.Butyl-cyclohexyl)-N₃-(4-methoxy-phenyl)-N₁-methyl-harnstoff und 3,3-Dime-
thyl-allylbromid.

Ausbeute: 98,2% der Theorie,

Schmelzpunkt: 90–91°C.

Ber.: C 74,57; H 9,91; N 7,25;
gef.: C 74,44; H 10,09; N 7,09.

5 ¹H-NMR-Spektrum (200 mHz, CDCl₃); Signale bei ppm:
0,82–1,85 (3s + m, 24H), 2,39 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,80 (m, 1H), 4,10 (d, 2H), 5,32 (m, 1H), 6,82 (d, 2H), 6,98 (d, 2H)

q.) N₁-(trans-4-tert.Butyl-cyclohexyl)-N₃-(2,6-dichlor-phenyl)-N₃-(3,3-dimethyl-allyl)-N₁-methyl-harnstoff

10 Hergestellt aus N₁-(trans-4-tert.Butyl-cyclohexyl)-N₃-(2,6-dichlor-phenyl)-N₁-methyl-harnstoff und 3,3-Dimethyl-allylbromid.
Ausbeute: 84,7% der Theorie,
Schmelzpunkt: 138–140°C.

15 Ber.: C 64,93; H 8,05; N 6,58;
gef.: C 65,25; H 7,89; N 6,44.

1H-NMR-Spektrum (200 mHz, CDCl₃); Signale bei ppm:

20 0,81–1,80 (3s + m, 24H), 2,40 (s, 3H), 3,55 (m, 1H), 4,15 (d, 2H), 5,49 (m, 1H), 7,05–7,40 (m, 3H)

r.) N₁-(trans-4-tert.Butyl-cyclohexyl)-N₃-(2,4-difluor-phenyl)-N₃-(3,3-dimethyl-allyl)-N₁-methyl-harnstoff

25 Hergestellt aus N₁-(trans-4-tert.Butyl-cyclohexyl)-N₃-(2,4-difluor-phenyl)-N₁-methyl-harnstoff und 3,3-Dimethyl-allylbromid.
Ausbeute: 85,3% der Theorie,
Schmelzpunkt: 102–104°C.

30 Ber.: C 70,38; H 8,73; N 7,14;
gef.: C 70,39; H 8,65; N 7,04.

1H-NMR-Spektrum (200 mHz, CDCl₃); Signale bei ppm:

0,76–1,85 (3s + m, 24H), 2,40 (s, 3H), 3,71 (m, 1H), 4,04 (d, 2H), 5,34 (m, 1H), 6,74–7,12 (m, 3H)

35 s.) N₁-(trans-4-tert.Butyl-cyclohexyl)-N₃-(3,3-dimethyl-allyl)-N₁-ethyl-N₃-phenyl-harnstoff

Hergestellt aus N₁-(trans-4-tert.Butyl-cyclohexyl)-N₁-ethyl-N₃-phenyl-harnstoff und 3,3-Dimethyl-allylbromid.
Ausbeute: 84% der Theorie,
Schmelzpunkt: Öl.

40 Ber.: C 77,79; H 10,34; N 7,56;
gef.: C 77,94; H 10,36; N 7,54.

45 ¹H-NMR-Spektrum (200 mHz, CDCl₃); Signale bei ppm:

0,75–1,85 (3s + t + m, 27H), 2,96 (q, 2H), 3,67 (m, 1H), 4,14 (d, 2H), 5,34 (m, 1H), 7,0–7,15 (m, 3H), 7,2–7,35 (m, 2H)

t.) N₁-(trans-4-tert.Butyl-cyclohexyl)-N₃-(3,3-dimethyl-allyl)-N₃-phenyl-N₁-propyl-harnstoff

50 Hergestellt aus N₁-(trans-4-tert.Butyl-cyclohexyl)-N₃-phenyl-N₁-propyl-harnstoff und 3,3-Dimethyl-allylbromid.
Ausbeute: 78% der Theorie,
Schmelzpunkt: Öl.

55 Ber.: C 78,07; H 10,48; N 7,28;
gef.: C 78,20; H 10,70; N 7,13.

1H-NMR-Spektrum (200 mHz, CDCl₃); Signale bei ppm:

0,65–1,85 (3s + t + m, 29H), 2,81 (m, 2H), 3,65 (m, 1H), 4,14 (d, 2H), 5,33 (m, 1H), 7,0–7,26 (m, 5H)

60 u.) N₁-(cis-4-tert.Butyl-cyclohexyl)-N₃-(3,3-dimethyl-allyl)-N₁-methyl-N₃-phenyl-harnstoff

Hergestellt aus N₁-(cis-4-tert.Butyl-cyclohexyl)-N₁-methyl-N₃-phenyl-harnstoff und 3,3-Dimethyl-allylbromid.
Ausbeute: 56% der Theorie,
Schmelzpunkt: Öl.

65 Ber.: C 77,48; H 10,18; N 7,86;
gef.: C 77,13; H 10,14; N 7,96.

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm:
0,83 – 1,95 (3s + m, 24H), 2,50 (s, 3H), 4,07 (m, 1H), 4,20 (d, 2H), 5,32 (m, 1H), 7,0 – 7,15 (m, 3H), 7,20 – 7,35 (m, 2H)

v.) N₁-(cis-4-tert.Butyl-cyclohexyl)-N₁-methyl-N₃-phenyl-N₃-propyl-harnstoff

5

Hergestellt aus N₁-(cis-4-tert.Butyl-cyclohexyl)-N₁-methyl-N₃-phenyl-harnstoff und Propylbromid.
Ausbeute: 92% der Theorie,
Schmelzpunkt: Öl.

Ber.: C 76,31; H 10,37; N 8,48;
gef.: C 76,51; H 10,55; N 8,28.

10

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm:
0,82 – 1,95 (s + t + m, 23H), 2,48 (s, 3H), 3,58 (m, 2H), 4,04 (m, 1H), 7,1 (m, 3H), 7,29 (m, 2H)

15

w.) N₁-(cis-4-tert.Butyl-cyclohexyl)-N₃-hexyl-N₁-methyl-N₃-phenyl-harnstoff

Hergestellt aus N₁-(cis-4-tert.Butyl-cyclohexyl)-N₁-methyl-N₃-phenyl-harnstoff und Hexylbromid.
Ausbeute: 70% der Theorie,
Schmelzpunkt: Öl.

20

Ber.: C 77,37; H 10,82; N 7,52;
gef.: C 77,41; H 11,20; N 7,34.

25

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm:
0,83 – 1,95 (s + m, 29H), 2,48 (s, 3H), 3,59 (m, 2H), 4,03 (m, 1H), 7,09 (m, 3H), 7,29 (m, 2H)

x.) N₁-(cis-4-tert.Butyl-cyclohexyl)-N₃-(2,4-difluor-phenyl)-N₃-(3,3-dimethyl-allyl)-N₁-methyl-harnstoff

Hergestellt aus N₁-(cis-4-tert.Butyl-cyclohexyl)-N₃-(2,4-difluor-phenyl)-N₁-methyl-harnstoff und 3,3-Dimethyl-allylbromid.
Ausbeute: 96,8% der Theorie,
Schmelzpunkt: Öl.

30

Ber.: C 70,38; H 8,73; N 7,14;
gef.: C 70,28; H 8,86; N 6,95.

35

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm:
0,83 (s, 9H), 1,0 – 1,9 (2s + m, 15H), 2,51 (s, 3H), 3,95 (m, 1H), 4,07 (d, 2H), 5,32 (m, 1H), 6,72 – 6,92 (m, 2H), 6,96 – 7,13 (m, 1H)

40

y.) N₁-(cis-4-tert.Butyl-cyclohexyl)-N₃-(3,3-dimethyl-allyl)-N₁-methyl-N₃-(4-methyl-phenyl)harnstoff

Hergestellt aus N₁-(cis-4-tert.Butyl-cyclohexyl)-N₁-methyl-N₃-(4-methyl-phenyl)harnstoff und 3,3-Dimethyl-allylbromid.
Ausbeute: 95,4% der Theorie,
Schmelzpunkt: Öl.

45

Ber.: C 77,79; H 10,33; N 7,56;
gef.: C 77,66; H 10,56; N 7,48.

50

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm:
0,83 (s, 9H), 1,0 – 1,95 (2s + m, 15H), 2,31 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 4,04 (m, 1H), 4,17 (d, 2H), 5,32 (m, 1H), 6,95 (d, 2H), 7,08 (d, 2H)

55

z.) N₁-(cis-4-tert.Butyl-cyclohexyl)-N₃-(3,3-dimethyl-allyl)-N₃-(2,6-dimethyl-phenyl)-N₁-methyl-harnstoff

Hergestellt aus N₁-(cis-4-tert.Butyl-cyclohexyl)-N₃-(2,6-dimethyl-phenyl)-N₁-methyl-harnstoff und 3,3-Dimethyl-allylbromid.
Ausbeute: 89,9% der Theorie,
Schmelzpunkt: Öl.

60

Ber.: C 78,07; H 10,48; N 7,28;
gef.: C 78,15; H 10,65; N 7,25.

65

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃); Signale bei ppm:
0,82 (s, 9H), 0,95 – 1,72 (2s + m, 15H), 2,22 (s, 6H), 2,46 (s, 3H), 3,72 (m, 1H), 4,0 (d, 2H), 5,44 (m, 1H), 7,02 (s, 3H)

aa.) N_1 -(*cis*-4-tert.Butyl-cyclohexyl)- N_3 -(3,3-dimethyl-allyl)- N_3 -(2-methoxy-phenyl)- N_1 -methyl-harnstoff

Hergestellt aus N_1 -(*cis*-4-tert.Butyl-cyclohexyl)- N_3 -(2-methoxy-phenyl)- N_1 -methyl-harnstoff und 3,3-Dimethyl-allylbromid.

5 Ausbeute: 93,1% der Theorie,
Schmelzpunkt: Öl.

Ber.: C 74,57; H 9,91; N 7,25;
gef.: C 74,32; H 10,08; N 7,31.

10 1 H-NMR-Spektrum (200 mHz, $CDCl_3$); Signale bei ppm:
0,77–1,90 (3s + m, 24H), 2,43 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,97 (m, 1H), 4,05 (d, 2H), 5,38 (m, 1H), 6,8–7,02 (m, 3H), 7,1–7,23 (m, 1H)

15 ab.) N_1 -(*cis*-4-tert.Butyl-cyclohexyl)- N_3 -(3,3-dimethyl-allyl)- N_3 -(3-methoxy-phenyl)- N_1 -methyl-harnstoff

Hergestellt aus N_1 -(*cis*-4-tert.Butyl-cyclohexyl)- N_3 -(3-methoxy-phenyl)- N_1 -methyl-harnstoff und 3,3-Dimethyl-allylbromid.

20 Ausbeute: 96,5% der Theorie,
Schmelzpunkt: Öl.

Ber.: C 74,57; H 9,91; N 7,25;
gef.: C 74,50; H 10,10; N 7,19.

25 1 H-NMR-Spektrum (200 mHz, $CDCl_3$); Signale bei ppm:
0,82 (s, 9H), 1,0–1,93 (2s + m, 15H), 2,54 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 4,11 (m, 1H), 4,19 (d, 2H), 5,31 (m, 1H), 6,57–6,72 (m, 3H), 7,12–7,28 (m, 1H)

30 ac.) N_1 -(*cis*-4-tert.Butyl-cyclohexyl)- N_3 -(2,6-dichlor-phenyl)- N_3 -(3,3-dimethyl-allyl)- N_1 -methyl-harnstoff

Hergestellt aus N_1 -(*cis*-4-tert.Butyl-cyclohexyl)- N_3 -(2,6-dichlor-phenyl)- N_1 -methyl-harnstoff und 3,3-Dimethyl-allylbromid.

Ausbeute: 88,1% der Theorie,
Schmelzpunkt: Öl.

35 Ber.: C 64,93; H 8,05; N 6,58;
gef.: C 65,07; H 8,11; N 6,48.

1 H-NMR-Spektrum (200 mHz, $CDCl_3$); Signale bei ppm:

40 0,82 (s, 9H), 1,02–1,72 (2s + m, 15H), 2,50 (s, 3H), 3,81 (m, 1H), 4,07 (d, 2H), 5,48 (m, 1H), 7,04–7,38 (m, 3H)

ad.) N_1 -(*cis*-4-tert.Butyl-cyclohexyl)- N_3 -(3-chlor-phenyl)- N_3 -(3,3-dimethyl-allyl)- N_1 -methyl-harnstoff

Hergestellt aus N_1 -(*cis*-4-tert.Butyl-cyclohexyl)- N_3 -(3-chlor-phenyl)- N_1 -methyl-harnstoff und 3,3-Dimethyl-allylbromid.

45 Ausbeute: 93,3% der Theorie,
Schmelzpunkt: Öl.

Ber.: C 70,65; H 9,02; N 7,17;
50 gef.: C 70,53; H 9,04; N 7,14.

1 H-NMR-Spektrum (200 mHz, $CDCl_3$); Signale bei ppm:

0,83 (s, 9H), 1,0–1,97 (2s + m, 15H), 2,56 (s, 3H), 4,10 (m, 1H), 4,19 (d, 2H), 5,28 (m, 1H), 6,90–7,29 (m, 4H)

55 ae.) N_1 -(*cis*-4-tert.Butyl-cyclohexyl)- N_3 -(3,3-dimethyl-allyl)- N_1 -methyl- N_3 -(1-naphthyl)-harnstoff

Hergestellt aus N_1 -(*cis*-4-tert.Butyl-cyclohexyl)- N_1 -methyl- N_3 -(1-naphthyl)harnstoff und 3,3-Dimethyl-allylbromid.

60 Ausbeute: 97,2% der Theorie,
Schmelzpunkt: Öl.

Ber.: C 79,76; H 9,42; N 6,89;
gef.: C 79,47; H 9,50; N 7,03.

65 1 H-NMR-Spektrum (200 mHz, $CDCl_3$); Signale bei ppm:

0,60–1,82 (3s + m, 24H), 2,35 (s, 3H), 4,02 (m, 1H), 4,16 (d, 2H), 5,50 (m, 1H), 7,10–8,15 (m, 7H)

af.) N_1 -(trans-4-tert-Butyl-cyclohexyl)- N_3 -(3,3-dimethyl-allyl)- N_1 -methyl- N_3 -(1-naphthyl)harnstoff

Hergestellt aus N_1 -(trans-4-tert-Butyl-cyclohexyl)- N_1 -methyl- N_3 -(1-naphthyl)harnstoff und 3,3-Dimethyl-allyl-bromid. 5

Ausbeute: 73,8% der Theorie,
Schmelzpunkt: Öl.

Ber.: C 79,76; H 9,42; N 6,89;
gef.: C 79,93; H 9,69; N 6,89. 10

1 H-NMR-Spektrum (200 MHz, $CDCl_3$); Signale bei ppm:
0,55–1,70 (3s + m, 24H), 2,30 (s, 3H), 3,72 (m, 1H), 4,16 (d, 2H), 5,50 (m, 1H), 7,10–8,13 (m, 7H)

ag.) N_1 -(trans-4-tert-Butyl-cyclohexyl)- N_3 -(3-chlor-phenyl)- N_3 -(3,3-dimethyl-allyl)- N_1 -methyl-harnstoff 15

Hergestellt aus N_1 -(trans-4-tert-Butyl-cyclohexyl)- N_3 -(3-chlor-phenyl)- N_1 -methyl-harnstoff und 3,3-Dimethyl-allyl-bromid.

Ausbeute: 97,2% der Theorie,
Schmelzpunkt: Öl. 20

Ber.: C 70,65; H 9,02; N 7,17;
gef.: C 70,85; H 9,10; N 7,11.

1 H-NMR-Spektrum (200 MHz, $CDCl_3$); Signale bei ppm:
0,82–1,89 (3s + m, 24H), 2,45 (s, 3H), 3,85 (m, 1H), 4,18 (d, 2H), 5,29 (m, 1H), 6,85–7,29 (m, 4H) 25

ah.) N_1 -(trans-4-tert-Butyl-cyclohexyl)- N_3 -(4-chlor-phenyl)- N_3 -(3,3-dimethyl-allyl)- N_1 -methyl-harnstoff

Hergestellt aus N_1 -(trans-4-tert-Butyl-cyclohexyl)- N_3 -(4-chlor-phenyl)- N_1 -methyl-harnstoff und 3,3-Dimethyl-allyl-bromid. 30

Ausbeute: 97,2% der Theorie,
Schmelzpunkt: 75–76°C.

Ber.: C 70,65; H 9,02; N 7,17;
gef.: C 70,66; H 8,82; N 7,14. 35

1 H-NMR-Spektrum (200 MHz, $CDCl_3$); Signale bei ppm:
0,80–1,88 (3s + m, 24H), 2,42 (s, 3H), 3,84 (m, 1H), 4,15 (d, 2H), 5,29 (m, 1H), 6,97 (d, 2H), 7,24 (d, 2H)

ai.) N_1 -(trans-4-tert-Butyl-cyclohexyl)- N_3 -heptyl- N_1 -methyl- N_3 -phenyl-harnstoff 40

Hergestellt aus N_1 -(trans-4-tert-Butyl-cyclohexyl)- N_1 -methyl- N_3 -phenyl-harnstoff und Heptylbromid.

Ausbeute: 86% der Theorie,
Schmelzpunkt: Öl. 45

Ber.: C 77,67; H 10,95; N 7,25;
gef.: C 77,51; H 10,92; N 7,23.

1 H-NMR-Spektrum (200 MHz, $CDCl_3$); Signale bei ppm:
0,75–1,84 (s + m, 31H), 2,39 (s, 3H), 3,57 (m, 2H), 3,84 (m, 1H), 6,98–7,13 (m, 3H), 7,22,35 (m, 2H) 50

ak.) N_1 -(trans-4-tert-Butyl-cyclohexyl)- N_1 -methyl- N_3 -nonyl- N_3 -phenyl-harnstoff

Hergestellt aus N_1 -(trans-4-tert-Butyl-cyclohexyl)- N_1 -methyl- N_3 -phenyl-harnstoff und Nonylbromid. 55

Ausbeute: 80% der Theorie,

Schmelzpunkt: Öl.

Ber.: C 78,20; H 11,18; N 6,76;
gef.: C 78,33; H 10,98; N 6,90. 60

1 H-NMR-Spektrum (200 MHz, $CDCl_3$); Signale bei ppm:
0,77–1,87 (s + m, 35H), 2,40 (s, 3H), 3,57 (m, 2H), 3,83 (m, 1H), 6,98–7,13 (m, 3H), 7,21–7,37 (m, 2H)

al.) N_1 -(trans-4-tert-Butyl-cyclohexyl)- N_3 -decyl- N_1 -methyl- N_3 -phenyl-harnstoff 65

Hergestellt aus N_1 -(trans-4-tert-Butyl-cyclohexyl)- N_1 -methyl- N_3 -phenyl-harnstoff und Decylbromid.

Ausbeute: 88,6% der Theorie,

Schmelzpunkt: Öl.

Ber.: C 78,45; H 11,29; N 6,53;
gef.: C 78,17; H 11,11; N 6,45.

5 ¹H-NMR-Spektrum (200 mHz, CDCl₃); Signale bei ppm:
0,77 – 1,85 (s + m, 37H), 2,40 (s, 3H), 3,57 (m, 2H), 3,83 (m, 1H), 6,98 – 7,13 (m, 3H), 7,21 – 7,37 (m, 2H)

am.) N₁-(trans-4-tert.Butyl-cyclohexyl)-N₃-cyclohexyl-methyl-N₁-methyl-N₃-phenyl-harnstoff

10 Hergestellt aus N₁-(trans-4-tert.Butyl-cyclohexyl)-N₁-methyl-N₃-phenyl-harnstoff und Cyclohexyl-methylbromid.
Ausbeute: 57% der Theorie,
Schmelzpunkt: Öl.

15 Ber.: C 78,07; H 10,48; N 7,28;
gef.: C 78,12; H 10,68; N 7,08.

19 ¹H-NMR-Spektrum (200 mHz, CDCl₃); Signale bei ppm:
0,77 – 1,87 (s + m, 29H), 2,41 (s, 3H), 3,45 (d, 2H), 3,87 (m, 1H), 6,98 – 7,12 (m, 3H), 7,20 – 7,35 (m, 2H)

20 an.) N₁-(trans-4-tert.Butyl-cyclohexyl)-N₃-butyl-N₁-methyl-N₃-phenyl-harnstoff

25 Hergestellt aus N₁-(trans-4-tert.Butyl-cyclohexyl)-N₁-methyl-N₃-phenyl-harnstoff und Butylbromid.
Ausbeute: 77,4% der Theorie,
Schmelzpunkt: Öl.

29 Ber.: C 76,69; H 10,53; N 8,13;
gef.: C 76,80; H 10,69; N 7,90.

33 ¹H-NMR-Spektrum (200 mHz, CDCl₃); Signale bei ppm:
0,75 – 1,88 (s + t + m, 25H), 2,38 (s, 3H), 3,58 (m, 2H), 3,83 (m, 1H), 6,98 – 7,14 (m, 3H), 7,21 – 7,37 (m, 2H)

34 ao.) N₁-(trans-4-tert.Butyl-cyclohexyl)-N₁-methyl-N₃-phenyl-N₃-propargyl-harnstoff

38 Hergestellt aus N₁-(trans-4-tert.Butyl-cyclohexyl)-N₁-methyl-N₃-phenyl-harnstoff und Propargylbromid.
Ausbeute: 73,50% der Theorie,
Schmelzpunkt: 89°C.

43 Ber.: C 77,26; H 9,26; N 8,58;
gef.: C 77,14; H 9,39; N 8,33.

47 ¹H-NMR-Spektrum (200 mHz, CDCl₃); Signale bei ppm:
0,78 – 1,84 (s + m, 18H), 2,18 (t, 1H), 2,44 (s, 3H), 3,87 (m, 1H), 4,33 (d, 2H), 7,09 – 7,23 (m, 3H), 7,24 – 7,41 (m, 2H)

48 ap.) N₁-(trans-4-tert.Butyl-cyclohexyl)-N₁-methyl-N₃-pentyl-N₃-phenyl-harnstoff

52 Hergestellt aus N₁-(trans-4-tert.Butyl-cyclohexyl)-N₁-methyl-N₃-phenyl-harnstoff und Pentylbromid.
Ausbeute: 89,2% der Theorie,
Schmelzpunkt: Öl.

56 Ber.: C 77,04; H 10,68; N 7,81;
gef.: C 77,18; H 10,83; N 7,54.

60 ¹H-NMR-Spektrum (200 mHz, CDCl₃); Signale bei ppm:
0,77 – 1,85 (s + t + m, 27H), 2,40 (s, 3H), 3,58 (m, 2H), 3,83 (m, 1H), 6,98 – 7,13 (m, 3H), 7,22 – 7,36 (m, 2H)

64 aq.) N₁-(trans-4-tert.Butyl-cyclohexyl)-N₃-isobutyl-N₁-methyl-N₃-phenyl-harnstoff

68 Hergestellt aus N₁-(trans-4-tert.Butyl-cyclohexyl)-N₁-methyl-N₃-phenyl-harnstoff und Isobutylbromid.
Ausbeute: 56% der Theorie,
Schmelzpunkt: 101°C.

73 Ber.: C 76,69; H 10,53; N 8,13;
gef.: C 77,00; H 10,62; N 7,99.

77 ¹H-NMR-Spektrum (200 mHz, CDCl₃); Signale bei ppm:
0,75 – 1,84 (s + d + m, 24H), 1,95 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 3,43 (d, 2H), 3,87 (m, 1H), 6,98 – 7,12 (m, 3H), 7,20 – 7,37 (m, 2H)

Ausbeute: 334 mg (58% der Theorie),
Schmelzpunkt: 60–61°C.

5 Ber.: C 75,45; H 10,00; N 9,26;
gef.: C 75,30; H 10,08; N 9,15.

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃): Signale bei ppm:
0,83–1,84 (s + m, 18H), 2,43 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 3,35 (m, 1H), 7,08 (m, 3H), 7,27 (m, 2H)

10 Analog wurde hergestellt:

a.) N₁-(trans-4-tert.Butyl-cyclohexyl)-N₃,N₃-diphenyl-N₁-methyl-harnstoff

15 Hergestellt aus N,N-Diphenyl-carbamidsäurechlorid und N-Methyl-trans-4-tert.butyl-cyclohexylamin.
Ausbeute: 73,1% der Theorie,
Schmelzpunkt: 103–105°C.

Ber.: C 79,08; H 8,85; N 7,69;
gef.: C 79,24; H 8,83; N 7,82.

20 ¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃): Signale bei ppm:
0,78–1,88 (s + m, 18H), 2,62 (s, 3H), 3,97 (m, 1H), 6,97–7,17 (m, 6H), 7,22–7,38 (m, 4H)

Beispiel 3

25 N₁-(cis-4-tert.Butyl-cyclohexyl)-N₁-methyl-N₃,N₃-diphenyl-harnstoff

30 1,02 g (6,0 mMol) N-Methyl-cis-4-tert.butyl-cyclohexylamin werden in 20 ml absolutem Essigsäureethylester gelöst und bei 60°C zu einer gerührten Lösung von 1,78 g (6 mMol) Triphosgen in 20 ml Essigsäureethylester getropft. Nach beendeter Zugabe wird noch 3 Stunden bei 80°C gerührt, dann im Wasserstrahlvakuum eingeengt und auf Raumtemperatur abgekühlt. Das hierbei roh erhaltene N-Methyl-N-(cis-4-tert.butyl-cyclohexyl)carbamidsäurechlorid wird in 25 ml Methylenechlorid gelöst und unter Eiskühlung zu einer gerührten Lösung von 1,01 g (6 mMol) Diphenylamin und 2,07 ml (12 mMol) N-Ethyl-diisopropylamin getropft. Nach 2 Stunden Rühren wird mit eiskalter 2N Salzsäure zersetzt, mit Methylenechlorid extrahiert, getrocknet und eingeengt. Der ölige Einengungsrückstand wird an Kieselgel säulenchromatographisch gereinigt

35 (Fließmittel: Petrolether/Essigsäureethylester = 5 : 1).

Ausbeute: 320 mg (14,6% der Theorie),
Schmelzpunkt: 90–92°C.

40 Ber.: C 79,08; H 8,85; N 7,69;
gef.: C 78,79; H 9,02; N 7,59.

45 ¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃): Signale bei ppm:
0,8–0,95 (2s, 9H), 1,02–2,07 (m, 9H), 2,72 (s, 0,8H), 2,76 (s, 0,2H), 3,77 (m, 0,2H), 4,19 (m, 0,8H), 6,98–7,18 (m, 6H),
7,21–7,37 (m, 4H)

Beispiel 4

50 N₃-(3,3-Dimethyl-allyl)-N₁-[trans-4-(4-hydroxy-3-methyl-phenyl)cyclohexyl]-N₁-methyl-N₃-phenyl-harnstoff
0,6 g (1,4 mMol) N₃-(3,3-Dimethyl-allyl)-N₁-[trans-4-(4-methoxy-3-methyl-phenyl)cyclohexyl]-N₁-methyl-N₃-phenyl-harnstoff und 0,3 g (3,57 mMol) Natrium-thioethanolat werden in 1,5 ml Dimethylformamid 3,5 Stunden am Rückfluß erhitzt. Dann wird abgekühlt, mit 2N Salzsäure angesäuert und mit Ether extrahiert. Die Extrakte werden getrocknet, eingeengt und an Kieselgel säulenchromatographisch gereinigt

55 (Fließmittel: Toluol/Essigsäureethylester = 6 : 1).

Ausbeute: 470 mg (82% der Theorie),
Schmelzpunkt: 130–131°C.

Ber.: C 76,81; H 8,43; N 6,89;
gef.: C 76,60; H 8,48; N 6,83.

60 ¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃): Signale bei ppm:
1,25–2,00 (2s + m, 14H), 2,23 (s, 3H), 2,30 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 4,02 (m, 1H), 4,20 (d, 2H), 5,34 (m, 1H), 6,68–7,37 (m, 8H)

Beispiel 5

N₁-[trans-4-[4-(2-N,N-Diethylamino-ethoxy)-3-methyl-phenyl]cyclohexyl]-N₃-(3,3-dimethyl-allyl)-N₁-methyl-

N₃-phenyl-harnstoff

0,4 g (1 mMol) N₃-(3,3-Dimethyl-allyl)-N₁-[trans-4-(4-hydroxy-3-methyl-phenyl)cyclohexyl]-N₁-methyl-N₃-phenyl-harnstoff werden in 30 ml Methylenchlorid gelöst und nach Zusatz von 4,2 ml (4,2 mMol) 1N Natronlauge, 5 ml Wasser, 390 mg (2,25 mMol) 2-(N,N-Diethylamino)ethylchloridhydrochlorid und 10 mg Tetrabutylammonium-hydrogensulfat 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit Methylenchlorid extrahiert und nach dem Einengen der Extrakte an Kieselgel säulenchromatographisch gereinigt (Fließmittel: Toluol/Essigsäureethylester/Methanol/Ethanol mit Ammoniakgas gesättigt = 8 : 2 : 1 : 0,2). Ausbeute: 310 mg (61% der Theorie), Schmelzpunkt: Öl.

Ber.: C 76,00; H 9,37; N 8,31;
gef.: C 76,27; H 9,51; N 8,37.

¹⁵ ¹-H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃): Signale bei ppm: 1,07 (t, 6H), 1,30–2,00 (2s + m, 14H), 2,20 (s, 3H), 2,30 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,65 (q, 4H), 2,90 (t, 2H), 4,02 (t + m, 3H), 4,20 (d, 2H), 5,34 (m, 1H), 6,67–7,36 (m, 8H).

Im folgenden wird die Herstellung pharmazeutischer Anwendungsformen anhand einiger Beispiele beschrieben:

Beispiel I

Tabletten mit 5 mg N₁-(trans-4-tert.Butyl-cyclohexyl)-N₃-(3,3-dimethyl-allyl)-N₁-methyl-N₃-phenyl-harnstoff

Zusammensetzung

1 Tablette enthält:

Wirkstoff	5,0 mg
Milchzucker	148,0 mg
Kartoffelstärke	65,0 mg
Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
	220,0 mg

Herstellungsverfahren

Aus Kartoffelstärke wird durch Erwärmen ein 10%iger Schleim hergestellt. Die Wirksubstanz, Milchzucker und die restliche Kartoffelstärke werden gemischt und mit obigem Schleim durch ein Sieb der Maschenweite 1,5 mm granuliert. Das Granulat wird bei 45°C getrocknet, nochmals durch obiges Sieb gerieben, mit Magnesiumstearat vermischt und zu Tabletten verpreßt.

Tablettengewicht: 220 mg

Stempel: 9 mm

Beispiel II

Dragées mit 5 mg N₁-(trans-4-tert.Butyl-cyclohexyl)-N₃-(3,3-dimethyl-allyl)-N₁-methyl-N₃-phenyl-harnstoff

Die nach Beispiel I hergestellten Tabletten werden nach bekanntem Verfahren mit einer Hülle überzogen, die im wesentlichen aus Zucker und Talkum besteht. Die fertigen Dragées werden mit Hilfe von Bienenwachs poliert.

Dragéegewicht: 300 mg

Beispiel III

Suppositorien mit 5 mg N₁-(trans-4-tert.Butyl-cyclohexyl)-N₃-(3,3-dimethyl-allyl)-N₁-methyl-N₃-phenyl-harnstoff

Zusammensetzung

1 Zäpfchen enthält:

Wirkstoff	5,0 mg
Zäpfchenmasse (z. B. Witepsol W 45 [®])	<u>1695,0 mg</u>
	1700,0 mg

Herstellungsverfahren

Die feinpulverisierte Wirksubstanz wird in der geschmolzenen und auf 40°C abgekühlten Zäpfchenmasse suspendiert. Man gießt die Masse bei 37°C in leicht vorgekühlte Zäpfchenformen aus.

Zäpfchengewicht 1,7 g.

Beispiel IV

Kapseln mit 5 mg N₁-(trans-4-tert. Butyl-cyclohexyl)-N₃-(3,3-dimethyl-allyl)-N₁-methyl-N₃-phenyl-harnstoff

5

Zusammensetzung

	1 Kapsel enthält:	
	Wirksubstanz	5,0 mg
10	Lactose	82,0 mg
	Stärke	82,0 mg
	Magnesiumstearat	1,0 mg
		170,0 mg

Herstellungsverfahren

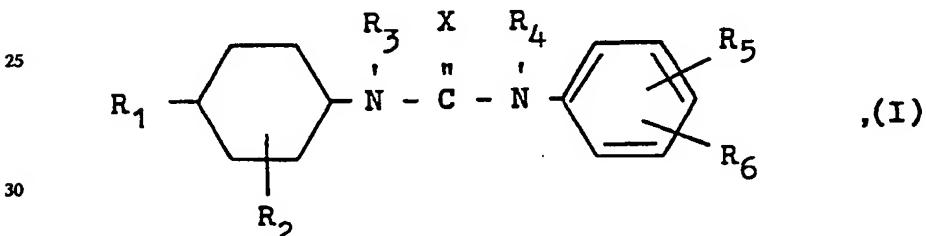
15

Die Pulvermischung wird intensiv gemischt und auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln der Größe 3 abgefüllt, wobei das Endgewicht laufend überprüft wird.

20

Patentansprüche

1. Phenylharnstoffe der allgemeinen Formel



35

in der

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

R₁ eine tert. Butylgruppe oder eine Phenylgruppe, die durch eine Hydroxy-, Alkoxy- oder Alkylgruppe mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und wobei eine solche Alkoxygruppe in 2- oder 3-Stellung durch eine Dialkylaminogruppe, in der jeder Alkylteil 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, oder durch eine Pyrrolidino-,

40

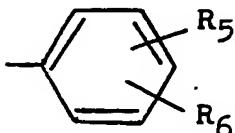
Piperidino- oder Hexamethyleniminogruppe substituiert sein kann,

R₂ ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen,R₃ eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen;

R₄ eine geradkettige oder verzweigte Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinylgruppe, welche gegebenenfalls noch durch einen Rest der allgemeinen Formel

45

50

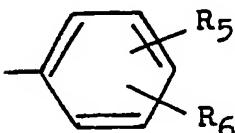


55

substituiert sein können, wobei der Alkylteil 1 bis 12 Kohlenstoffatome und der einfach oder mehrfach ungesättigte Alkenyl- oder Alkinylteil jeweils 3 bis 12 Kohlenstoffatome enthalten kann, bedeuten,

R₄ kann des weiteren einen Cycloalkylrest mit insgesamt 7 bis 12 Kohlenstoffatomen oder eine Gruppe der Formel

60



65

darstellen, wobei R₅ und R₆, die gleich oder verschieden sein können, ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Trifluormethyl-, Alkyl- oder Alkoxygruppe, in denen der Alkylteil jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten kann, oder zusammen mit dem Phenylring eine Naphthylgruppe bedeuten, und, sofern R₁ einen basischen Rest enthält, deren Säureadditionssalze.

2. Phenylharnstoffe der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der R₁ eine tert.Butylgruppe oder eine Phenylgruppe, die durch eine Methyl-, Hydroxy-, Methoxy- oder Ethoxygruppe mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und eine Ethoxygruppe in 2-Stellung durch eine Dimethylamino- oder Diethylaminogruppe substituiert sein kann, 5

R₂ ein Wasserstoffatom, R₃ eine Methyl- oder Ethylgruppe,

R₄ eine geradkettige oder verzweigte Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinylgruppe, welche gegebenenfalls durch einen Phenylrest substituiert sein können, wobei der Alkylteil 1 bis 10 Kohlenstoffatome, der einfach oder zweifach ungesättigte Alkenylteil 3 bis 10 Kohlenstoffatome und der Alkinylteil 3 bis 5 Kohlenstoffatome enthalten kann, 10

R₅ und R₆, die gleich oder verschieden sein können, ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom, eine Methyl-, Ethyl-, Isopropyl-, tert.Butyl-, Trifluormethyl- oder Methoxygruppe oder

R₅ und R₆ zusammen mit dem Phenylring eine Naphthylgruppe und

X ein Sauerstoffatom bedeuten, und, sofern R₁ einen basischen Rest enthält, deren Säureadditionssalze. 15

3. Phenylharnstoffe der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

R₁ eine tert.Butylgruppe oder eine Phenylgruppe, die in 4-Stellung durch eine Methoxy-, Hydroxy- oder 2-(N,N-Diethylamino)-ethoxygruppe substituiert ist und zusätzlich in 3-Stellung durch eine Methylgruppe substituiert sein kann, 20

R₂ ein Wasserstoffatom, R₃ eine Methylgruppe,

R₄ eine n-Propyl-, n-Butyl-, Isobutyl-, 3-Methyl-butyl-, n-Pentyl-, n-Hexyl-, n-Heptyl-, n-Octyl-, n-Nonyl-, n-Decyl-, Allyl-, Crotyl-, 3,3-Dimethyl-allyl-, Propargyl-, 3,7-Dimethyl-6-octenyl-, 3,7-Dimethyl-2,6-octadienyl-, Cyclohexylmethyl-, Benzyl- oder Phenylgruppe, 25

R₅ ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom, eine Methyl-, Ethyl-, Isopropyl-, tert.Butyl-, Trifluormethyl- oder Methoxygruppe,

R₆ ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom, eine Methyl- oder Ethylgruppe oder

R₅ und R₆ zusammen mit dem Phenylring eine Naphthylgruppe und

X ein Sauerstoffatom bedeuten, und, sofern R₁ einen basischen Rest enthält, deren Säureadditionssalze. 30

4. Als Phenylharnstoffe der allgemeinen Formel gemäß Anspruch 1 die folgenden Verbindungen:

N₃-Crotyl-N₁-(trans-4-tert.butyl-cyclohexyl)-N₁-methyl-N₃-phenyl-harnstoff,

N₁-(trans-4-(4-Methoxy-3-methyl-phenyl)cyclohexyl)-N₁-methyl-N₃-phenyl-N₃-propyl-harnstoff

N₁-(trans-4-tert.Butyl-cyclohexyl)-N₁-methyl-N₃-(3-methyl-butyl)-N₃-phenyl-harnstoff

N₁-(trans-4-tert.Butyl-cyclohexyl)-N₃-(3,3-dimethyl-allyl)-N₁-methyl-N₃-phenyl-harnstoff,

N₁-(trans-4-(4-Methoxy-3-methyl-phenyl)cyclohexyl)-N₃-(3,3-dimethyl-allyl)-N₁-methyl-N₃-phenyl-harnstoff und

N₁-(trans-4-tert.Butyl-cyclohexyl)-N₃-hexyl-N₁-methyl-N₃-phenyl-harnstoff. 35

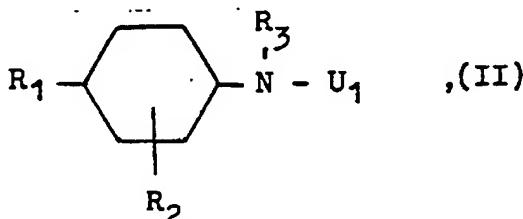
5. Physiologisch verträgliche Säureadditionssalze der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 3 mit anorganischen oder organischen Säuren.

6. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 4 oder dessen physiologisch verträgliches Säureadditionssalz gemäß Anspruch 5 neben einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln. 40

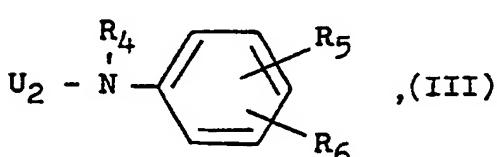
7. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 4 oder deren physiologisch verträgliches Säureadditionssalz gemäß Anspruch 5 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird. 45

8. Verfahren zur Herstellung der neuen Phenylharnstoffe gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel



mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in denen

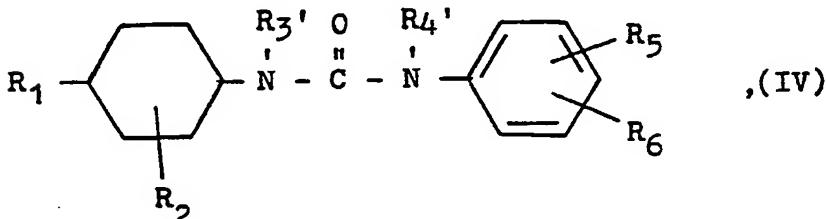
R₁ bis R₆ wie mindestens in einem der Ansprüche 1 bis 4 definiert sind, einer der Reste U₁ oder U₂ ein Wasserstoffatom und der andere der Reste U₁ oder U₂ eine Z₁—CX-Gruppe, in der X wie mindestens in einem der Ansprüche 1 bis 4 definiert ist

und

Z₁ eine nucleophile Austrittsgruppe darstellt, umgesetzt wird oder

b) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der X ein Sauerstoffatom darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel

10



15

20

in der

R₁, R₂, R₅ und R₆ wie mindestens in einem der Ansprüche 1 bis 4 definiert sind, einer der Reste R₃' oder R₄' ein Wasserstoffatom und der andere der Reste R₃' oder R₄' die für R₃ oder R₄ mindestens in einem der Ansprüche 1 bis 4 erwähnten Bedeutungen besitzt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

25

Z₂—R₇ (V)

in der

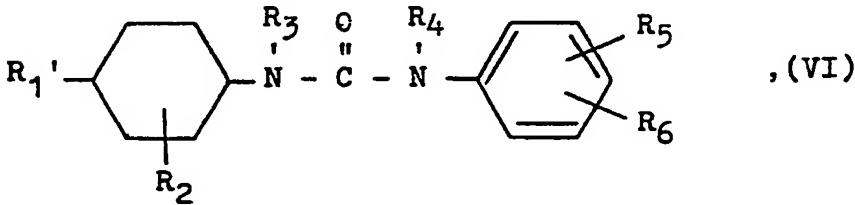
R₇ die für R₃ oder R₄ mindestens in einem der Ansprüche 1 bis 4 erwähnten Bedeutungen besitzt und Z₂ eine nucleophile Austrittsgruppe darstellt, alkyliert wird oder

30

c) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der R₁ eine Phenylgruppe, die durch mindestens eine Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert ist, wobei die Alkoxygruppe in 2- oder 3-Stellung durch eine Dialkylaminogruppe, in der jeder Alkylteil 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, oder durch eine Pyrrolidino-, Piperidino- oder Hexamethyleniminogruppe substituiert sein kann, und X ein Sauerstoffatom darstellen, eine Verbindung der allgemeinen Formel

35

40



45

in der

R₂ bis R₆ wie mindestens in einem der Ansprüche 1 bis 4 definiert sind und

50

R₁' eine Hydroxyphenylgruppe, die zusätzlich durch eine Hydroxy-, Alkoxy- oder Alkylgruppe mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, wobei eine Alkoxygruppe in 2- oder 3-Stellung durch eine Dialkylaminogruppe, in der jeder Alkylteil 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, oder durch eine Pyrrolidino-, Piperidino- oder Hexamethyleniminogruppe substituiert sein kann, bedeutet, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

55

Z₃—Alk—R₈ (VII)

in der

Alk eine n-Alkylengruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen,

60

R₈ ein Wasserstoffatom, eine Pyrrolidino-, Piperidino-, Hexamethylenimino- oder Dialkylaminogruppe, in welcher jeder Alkylteil 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, und

Z₃ eine nukleophile Austrittsgruppe darstellen, umgesetzt wird und

erforderlichenfalls anschließend ein während den Umsetzungen a) bis c) zum Schutze von reaktiven Gruppen, wie einer Hydroxygruppe, verwendeter Schutzrest abgespalten wird und/oder

65

gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₁ einen basischen Rest enthält, in ihre Säureadditionssalze, insbesondere in ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren übergeführt wird.